FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1934

56

Thèse

présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

MEYER ALEX

né le 12 septembre 1909 à WOLFISHEIM (Bas-Rhin)

Contribution à l'étude de l'intervention des glandes endocrines dans le métabolisme de l'eau

---

Président : M. MERKLEN, PROFESSEUR

IMPRIMERIE LÉON LÉVY SUCCrs
10, PLACE GUTENBERG - STRASBOURG
1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1934

56

Thèse

présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

MEYER ALEX

né le 12 septembre 1909 à WOLFISHEIM (Bas-Rhin)

Contribution à l'étude de l'intervention des glandes endocrines dans le métabolisme de l'eau

---

Président : M. MERKLEN, PROFESSEUR

IMPRIMERIE LÉON LÉVY SUCCrs
10, PLACE GUTENBERG - STRASBOURG
1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur		WEILL

Professeurs:

Embryologie	MM.	ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie		FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie		BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie		SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique		VLES ✻ ✪ I.
Chimie biologique		NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✻ ✪ I.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
		MERKLEN ✻ ✪ I.
Clinique médicale		AMBARD ✻ ✪ I.
		N.....
Clinique chirurgicale		STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique		BARRE ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ✪ I.
Clinique infantile		ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		N.....

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
MM. GERY ✪ I.
FONTES ✪ A.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ I.
HANNS ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER
KELLER ✪ I.
MM. KREIS ✪ A.
LARROUSSE ✪ A.
LE GUYON
REISS
SIMONIN ✻ ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✪ A.
WOLF

Agrégé libre: M. SIMON ✻ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY ✻ ✪ A.

Chargé d'un cours complémentaire:
MM. MEYER M. ✪ A.; ROEDERER.

En Souvenir à

MA CHERE GRAND'MERE

A MES PARENTS

témoignage de reconnaissance.

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRERE

A MA BELLE-SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR MERKLEN

qui a toujours fait preuve d'une grande bienveillance à mon égard et qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de ma thèse.

A MON MAITRE, M. LE PROFESSEUR WOLF

qui m'a inspiré le sujet et qui n'a cessé de me prodiguer ses conseils très précieux au cours de la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

AU DOCTEUR RENE WOLF

AU DOCTEUR LEON ISRAEL et au DOCTEUR JACQUES BOY, INTERNES DES HOPITAUX

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE STRASBOURG.

INTRODUCTION.

L'objet de cette thèse était initialement celui d'élucider dans la question si complexe du Métabolisme de l'eau, le rôle que pouvaient y tenir certains organes et, notamment, les glandes endocrines.

L'étendue de la littérature, l'opposition sous de nombreux points des opinions émises, nous ont amenés dans un but de clarification à réduire de plus en plus le sujet envisagé en même temps que son exposé, et les obligations imprévues qui se sont interposées dans la marche de notre travail, ont encore limité cet effort que nous eussions voulu plus profond et plus complet. Nous nous en excusons et nous voudrions qu'on n'envisage cette thèse que comme l'introduction au problème dont elle porte le titre, mais dont elle ne montre modestement que les moyens d'aborder son étude.

CHAPITRE PREMIER

LE ROLE DE L'EAU DANS L'ORGANISME.

Par métabolisme de l'eau, il faut entendre l'ensemble des mécanismes qui maintiennent, malgré le jeu antagoniste de facteurs multiples, la teneur de l'organisme en eau à un niveau à peu près constant. La masse de l'eau contenue dans l'organisme y joue un rôle dont l'importance ressort déjà du fait qu'elle s'y trouve à un taux qui atteint plus des ⅔ du poids total du corps. Cette proportion est variable suivant les tissus considérés, bien inférieure à 60% dans les tissus solides comme l'os ou les tissus dentaires, bien supérieure, atteignant jusqu'à 95% et plus, dans le sang ou la lymphe.

Cette opposition montre déjà que plus un tissu est vivant, plus il contient d'eau en abondance; elle ressort d'expériences bien plus anciennes déjà, qui ont pu montrer que les tissus inflammatoires ont une teneur aqueuse plus élevée que les tissus normaux et il en est de même pour les tissus cancéreux.

La croissance dans toute la série des êtres vivants, s'accompagne d'une augmentation de la teneur en eau; c'est précisément dans les phénomènes, qui de l'ingestion avec absorption intestinale, et répartition tissulaire, aboutissent à l'élimination d'eau, que nous allons étudier l'intervention des glandes endocrines.

Rappelons d'abord brièvement quelles sont les formes principales sous lesquelles l'eau se trouve dans l'organisme. On la rencontre sous 3 états différents qui sont:

— Eau de constitution;

— eau de circulation;

— eau interstitielle ou lacunaire de Achard.

1° L'eau de constitution ou eau vivante ne sert pas de solvant comme l'eau circulante, mais au contraire elle est partie constituante de la matière vivante. Elle est partie intégrante de la matière vivante au même degré que les albumines, les graisses, les hydrates de carbone; dans tous les tissus elle se trouve dans une proportion qui est toujours la même; cette constance est même tellement importante que si, sous l'influence d'une cause quelconque, cette proportion venait à tomber au-dessous ou à monter au-dessus de la normale, la vie serait impossible au même titre qu'elle est impossible si la température du milieu intérieur devient trop haute ou trop basse.

Ainsi, Rubner a prouvé en soustrayant par osmose de l'eau à des cellules de levure que si celles-ci en perdaient une quantité minime la fonction de croissance était supprimée. Si on leur enlevait une quantité plus importante, la vie de la cellule entière était en danger.

L'eau qui fait partie intégrante de la matière vivante ne reste pas telle quelle, mais par des mécanismes physiques et chimiques compliqués, tels absorption, imbibition, gonflement, dissolution, osmose des colloïdes et des cristalloïdes, elle forme des composés complexes qui se tiennent dans l'organisme à l'état de gels surtout, et qui constituent la partie essentielle de la matière vivante.

2° L'eau circulante est très intéressante à étudier puisque c'est elle qui par sa circulation dans le système sanguin et lymphatique, permet le fonctionnement normal des tissus et organes et donc la vie. C'est elle qui donne lieu la première à des troubles lorsque la régulation devient déficiente. C'est l'eau mobile qui circule entre les tissus et les liquides interstitiels, entre ceux-ci et les capillaires sanguins et lympathiques, et cela avec une vitesse et une intensité variables. C'est elle qui tient en dissolution toutes les substances alimentaires qui sont nécessaires à la vie et le sang qui circule dans tous les tissus et organes leur amène la nourriture et enlève les déchets, et cela grâce à sa composition qui est maintenue constante par les émonctoires: Ainsi l'eau du sang tient en dissolution:

du sucre,

de l'urée,

du chlorure de sodium,

des albumines,

des globulines, etc...

Ces substances dissoutes dans le sang ont une importance essentielle, car de leur constance dépend la vie de tout l'organisme: urémie, acidose, alcalose, hyperglycémie, etc.

3° L'eau interstitielle ou lacunaire d'Achard est tout aussi importante que les deux précédentes catégories d'eau. D'une part, elle constitue comme un matelas pour les tissus (vu qu'elle se trouve entre les trames du tissu conjonctif) et pour les organes: ainsi le liquide céphalo-rachidien protège le système nerveux central contre les chocs tout en le soutenant et en lui assurant partiellement sa nutrition. De même les humeurs de l'œil et de l'oreille interne, le liquide amniotique pour le fœtus; ou bien il permet aux organes un fonctionnement plus facile: par exemple, le liquide qui se trouve entre les deux feuillets du

péricarde, de la plèvre, du péritoine, des synoviales articulaires ou tendineuses, permet le glissement plus facile des organes que ces feuillets protègent. Mais outre ce rôle mécanique important, l'eau interstitielle constitue un réservoir important d'eau mobilisable pour le cas où l'organisme vient à en manquer. L'eau, dans ce cas, est alors mobilisée des tissus vers le sang, et cette mobilisation se traduit par une sensation de sécheresse qui se manifeste surtout dans la bouche et la gorge, sensation qu'on traduit par: soif.

L'eau est fournie à l'organisme par ingestion soit sous forme d'eau naturelle soit par la digestion des aliments qui eux aussi contiennent une quantité donnée d'eau.

L'ingestion d'eau est volontaire et très souvent dépasse largement les besoins, mais d'autre part, il peut arriver que l'organisme ait perdu une quantité anormale d'eau et alors la soif peut devenir très intense. On a vu des sportifs soumis à un effort violent et continu, sous une température extérieure élevée (exemple les coureurs du Tour de France), se plaindre d'une soif inextinguible et profiter de toutes les occasions pour se désaltérer sans y arriver cependant entièrement.

En effet, dans ces cas, ce n'est pas seulement la diurèse qui intervient comme voie d'élimination (habituellement c'est la voie la plus importante); mais la diaphorèse peut atteindre des proportions considérables par suite de la transpiration qui est augmentée par la chaleur et l'exercice musculaire intense et prolongé, et de l'évaporation pulmonaire par accélération de la respiration sous l'influence de l'effort.

En tous cas, l'eau une fois ingérée par voie digestive sera intégrée à l'organisme suivant ses besoins spécifiques; l'excès sera éliminé suivant les voies habituelles.

CHAPITRE II

FORMES SOUS LESQUELLES L'EAU EST UTILISÉE ET FIXÉE

Comme nous l'avons vu, l'eau se trouve dans l'organisme sous forme de 3 états.

De ces 3, l'eau circulante a un rôle qui est connu depuis longtemps, rôle de nutrition par l'apport de matières nutritives aux tissus et charriage des déchets de ceux-ci.

L'eau interstitielle ou lacunaire d'Achard joue également un rôle des plus importants. En effet, dans les cas d'insuffisance d'apport, réalisée par l'abstinence totale, ou plus souvent par la seule abstention d'ingestion de liquide, le sujet peut perdre 3 à 4 kg. en 5 à 7 jours, malgré que la quantité d'urine tombe à 500 et même 300 cc. par jour; la diurèse ne se relèvera que 2-3 jours après reprise d'un régime normal, temps nécessaire à la reconstitution de la provision normale d'eau. En même temps la transpiration cutanée et pulmonaire tombera de 1 litre à 100 cc. par jour. Malgré la concentration des excrétions l'organisme aura perdu 2 à 3 litres d'eau après un jeûne de 5-7 jours, soit de 6 à 8% de la masse liquide totale. Cette perte exprime la quantité d'eau libérable par les tissus.

Par contre, le tissu interstitiel peut jouer également le rôle d'éponge, car s'il y a excès d'apport à l'organisme, et si les émonctoires ne suffisent plus à éliminer le surplus, l'eau s'accumulera dans le système lacunaire. Dans les cas extrêmes la capacité de ce système peut être forcée à son tour et alors il y a mort par oedème rénal ou pulmonaire.

Alors que la masse totale d'eau constitutionnelle est fixe (et sa proportion dépend pour un tissu donné du coefficient lipocytique de Mayer et Schæffer), et que celle de l'eau qui circule dans les vaisseaux est maintenue constante par un système régulateur qui proportionne les sorties aux entrées, celle du liquide interstitiel est très variable ainsi que nous venons de le voir; ces variations sont rendues possibles par la grande extensibilité des mailles qui le renferment: ainsi si les éliminations hors de l'organisme sont insuffisantes par suite de certaines circonstances, la fixité de l'eau vasculaire sera assurée par une évacuation dans le système lacunaire, qui rendra d'ailleurs au sang le liquide reçu, au fur et à mesure des possibilités.

Si par exemple il y a insuffisance d'élimination de l'eau (ligature expérimentale des pédicules rénaux ou autres canaux), on voit diminuer la teneur des albumines et le taux des hématies par une augmentation de la masse liquide du sang: hydrémie, mais l'eau retenue en excès, car une partie peut s'éliminer par augmentation de la diaphorèse, ne reste pas toute dans le sang mais se répand dans le système lacunaire. — Achard a pu vérifier directement avec Lœper cette extravasation d'eau dans les tissus par l'examen histologique des muscles qui en coupe transversale ont leurs faisceaux dissociés par un oedème histologique.

En clinique on constate une accumulation d'urée dans certaines formes de néphrites; mais le Cl Na ne s'élève que très peu, même si les malades en ingèrent, car en se répandant dans les tissus, il attire l'eau nécessaire à sa dilution: si donc il se trouve en excès, il se produit une extravasation sanguine exagérée dans les tissus d'où il résulte l'hydropisie.

Ayant étudié les principales formes sous lesquelles l'eau peut être utilisée dans l'organisme, voyons main-

tenant les facteurs qui permettent sa fixation et qui régissent les échanges hydriques à l'intérieur de l'organisme et qui sont de 2 ordres:

1° facteurs généraux qui relèvent des propriétés mêmes du protoplasme, facteurs essentiellement physico-chimiques;

2° facteurs locaux inhérents aux propriétés fonctionnelles de chaque tissu ou organe, qui sont particulièrement physiologiques.

Si les facteurs locaux surajoutent leur action à celle des facteurs généraux, ceux-ci n'en restent pas moins le «primum movens» de tout mouvement d'eau.

Nous étudierons tout d'abord les facteurs généraux; nous verrons ensuite à propos du rôle des différentes glandes endocrines l'influence locale de chacun de ces organes.

Les facteurs généraux peuvent être classés:

1° rôle de la pression osmotique des protéines,

2° rôle des sels minéraux.

1° Rôle de la pression osmotique des protéines.

Dès 1895, Starling observa que si on place un osmomètre contenant du sérum sanguin et bouché par une membrane imperméable aux protéines dans de l'eau physiologique, il se produit une pénétration de l'eau dans l'osmomètre. Il attira ainsi l'attention sur la pression osmotique des protéines et sur le rôle physiologique important que cette pression doit avoir dans le métabolisme de l'eau. Il mesura cette force et prouva qu'elle intervient dans les échanges de liquide entre le sang et les tissus, dans le maintien de la masse sanguine et dans la régulation de l'élimination aqueuse.

En 1917, Epstein étudia le sang des néphritiques et trouva que sa teneur en protéines était généralement diminuée et il remarqua particulièrement que dans les néphroses où la tendance aux œdèmes est très marquée, le sang est très pauvre en protéines.

En 1922, Krogh, exposant ses travaux dans une série de cours à l'Université de Yale, se ralliait à l'interprétation de Starling au sujet de la propriété des membranes des capillaires. Il admettait que les endothéliums normaux sont imperméables aux protéines et perméables aux cristalloïdes, comparables en cela aux membranes de collodion. Dès lors la pression osmotique des protéines jouait un rôle évident dans la dynamique des échanges d'eau au niveau des capillaires. Tandis que la pression hydrostatique du sang tendait à faire sourdre à travers l'endothélium un liquide analogue à l'ultrafiltrat du plasma, la pression osmotique des protéines agissait dans un sens opposé: elle retenait l'eau au sein du plasma, entravait la filtration provoquée par la pression sanguine artérielle au niveau des capillaires artériels où cette pression est haute, et provoquait la réabsorption des liquides interstitiels dans les territoires où la pression est basse. Krogh indiquait le résultat de quelques mesures pratiquées avec un osmomètre très précis sur la pression osmotique de l'ovalbumine cristallisée, celui de quelques mesures sur du sang humain oxalaté et signalait l'existence d'une pression osmotique très diminuée dans un cas de néphrite étudié par Hagedorn, Rasmussen et Rehberg; cette observation constitue la première mesure de la pression osmotique des protéines dans un cas pathologique.

En effet, suivant Bayliss, on peut distinguer dans le réseau capillaire qui se déploie entre une artère et une veine, 3 régions: une première, la plus proche de l'artère dans laquelle la pression sanguine capillaire (pression hydrostatique, d'ordre mécanique) est supérieure à la pression osmotique (pression d'ordre physicochimique) des protéines du sang que contiennent

ces capillaires; du liquide va donc filtrer à travers l'endothélium capillaire pour se répandre dans le tissu interstitiel environnant. Une deuxième, dans laquelle les deux pressions s'équilibrent; donc aucun mouvement d'eau n'est possible à travers la membrane capillaire. Une troisième, la plus éloignée de l'artère où la tension sanguine capillaire, inférieure à celle de la région précédente, devient également inférieure à la pression osmotique des protéines du sang qu'elle contient: le liquide chassé précédemment dans le tissu interstitiel retourne en partie à travers la membrane capillaire pour être absorbé par les protéines plasmatiques jusqu'à concurrence d'un nouvel équilibre entre la tension osmotique des protéines et celle du sang.

En 1923, Govaerts avec un osmomètre à membrane de cellophane a fait des mesures sur le sang de 73 malades. Il en conclut que chez les sujets normaux la tension osmotique des protéines du sérum, mesurée à 18-20° atteint 35 à 40 cm. d'eau. Il évalua ensuite par réfractométrie la teneur du sérum en protéines et trouva qu'à 1 gr. % de protéines, correspond une pression de 4,6 centimètres d'eau. Chez des patients atteints d'affections diverses, ces valeurs ne sont pas modifiées. Chez les sujets qui présentent des œdèmes de stase modérés, ou de cause locale, on peut également trouver la pression osmotique des protéines normale. Mais le plus souvent les malades œdématiés ont une pression osmotique des protéines inférieure à 30 cm. d'eau. Par ses nombreuses mesures Goværts a trouvé qu'au-dessous de ce chiffre il existe toujours une tendance manifeste à l'infiltration des tissus et l'étendue même des œdèmes est proportionnelle à la diminution de la pression osmotique. Cet abaissement dépend de deux facteurs:

1° de la pauvreté du sang en protéines;

2° du fait que, à concentration égale ces protéines donnent une pression inférieure à celle du sang normal. Le phénomène inverse serait ébauché chez les hypertendus.

Ces résultats portaient à croire que la diminution de la pression osmotique des protéines était la cause essentielle de l'apparition des oedèmes et permettaient de reconnaître une condition mécanique à la base des oedèmes cardiaques, néphritiques, cachectiques: l'excès de la pression sanguine (capillaire) sur la pression osmotique des protéines. Considérant d'après les travaux de J. Lœb la pression osmotique des protéines comme l'expression d'un équilibre de Donnan, Goværts pensa que cette force était influencée par la teneur globale du sérum en protéines, de la nature de celles-ci, de la teneur en eau, en sels et ions H.

En 1924, Schade et Claussen publient un important travail sur la pression osmotique des protéines qu'ils appellent «pression onkotique» et obtiennent des résultats à peu près identiques à ceux de Goværts. La pression onkotique du sang citraté est de 2,5 centimètres de mercure chez les normaux, soit 33,75 centimètres d'eau. Dans les affections rénales avec œdème il y a abaissement de la pression qui varie entre 24 et 16 cm. d'eau; cet abaissement manque dans les maladies rénales sans œdème. Dans le plasma des cardiaques oedémateux ils trouvèrent une pression onkotique normale, mais s'il y avait en même temps insuffisance rénale, la pression s'abaissait notablement. Le rein est le régulateur de la pression onkotique et un trouble de l'élimination des urines se traduit d'une manière mesurable par l'hypoonkie du plasma, symptôme spécifique de l'insuffisance de la fonction rénale. En effet, ils plongèrent du tissu celulaire dans du plasma à pression onkotique abaissée et ce tissu ne subit pas un gonflement plus accusé que dans du plasma normal; la différence est si faible qu'ils en concluent que le facteur d'imbibition cellulaire peut être négligé dans l'explication de l'oedème rénal.

Enfin, Schade et Claussen constatèrent que la pression osmotique par gramme de protéines n'est pas constante et que dans le sang des néphritiques la valeur de cette «pression onkotique spécifique» est très abaissée.

En 1924 également, Rusznyak à la clinique de Koranyi à Budapest, obtient des résultats analogues malgré que sa méthode ait été moins précise. Selon Rusznyak, si la pression osmotique par gramme de protéines (il l'appelle pression osmotique réduite) est abaissée, cela tient à l'augmentation du fibrinogène dans le sang des malades.

Tous ces travaux indépendants les uns des autres ont donné lieu à des résultats analogues malgré des méthodes différentes: la diminution de la pression osmotique chez les œdémateux n'est pas seulement le résultat de la dilution des protéines sanguines, mais provient en outre d'une modification qualitative de la composition du sérum pouvant abaisser de moitié la pression que donne 1 gr. % de protéines.

Partant de ces données, Goværts, dans un rapport à l'Académie Royale de Médecine de Belgique, s'est attaché à rechercher les causes de cette variation:

Goværts étudia d'abord l'influence des variations de la teneur de sérum en albumines et globulines; il employa pour cela la méthode chimique qui est plus précise que la réfractométrie, qui avait été utilisée dans les travaux antérieurs. Il examina 10 cas normaux et 76 cas pathologiques et en conclut:

1° la pression par gramme de protéines peut varier du simple au double; les chiffres extrêmes qu'il a trouvés sont 3,12 et 6,54 centimètres d'eau;

2° la pression par gramme de protéines et le quotient $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ varient dans le même sens, c'est-à-dire que plus forte est la proportion d'albumines par rapport aux globulines, plus grande est la pression par gramme de protéines.

Il est clair que les albumines donnent une pression osmotique plus élevée que les globulines, car la pression osmotique dépend:

1° du nombre des molécules de protéines par unité de volume,

2° de l'équilibre de Donnan.

Or, Sœrensen attribue à la sérumalbumine un poids moléculaire de 45.000, à la pseudoglobuline 80.000, à l'euglobuline 140.000. Il est donc clair qu'une solution de 1 gr. % d'albumine renferme un nombre plus élevé de molécules qu'une solution de globulines de même concentration. De plus, les albumines ont un point isolélectrique plus éloigné de la neutralité que les globulines, de sorte qu'aux environs de p. H. = 7 elles sont plus dissociées que ces dernières et l'effet Donnan est donc plus marqué.

Rien qu'en tenant compte de la concentration des protéines totales et de leur nature, on arrive à calculer la pression osmotique avec une précision de 10%, précision qui est suffisante pour démontrer que les autres facteurs dont on serait tenté à envisager l'intervention, n'ont qu'une faible importance.

Ceci résulte également des travaux que Von Farkas a entrepris dans le laboratoire de Schade avec l'onkomètre que celui-ci a construit et qui arrive aux conclusions suivantes:

1° la pression osmotique des colloïdes du sang dépend de la teneur en protéines et du rapport albumines/globulines;

2° si l'on dilue modérément un sérum entre 3 et 7% (dans des limites physiologiques) la pression osmotique reste parallèle à la concentration;

3° la teneur du sérum en Azote non protéique n'exerce pas d'influence sur la pression par gramme de protéines;

4° la pression osmotique des colloïdes du sérum présente un maximum aux environs de la concentration saline physiologique (0,8—0,9% de Cl. Na.); des concentrations plus élevées ou plus basses diminuent la pression osmotique des protéines;

5° la pression des protéines s'élève lorsque le p. H. tend vers l'alcalinité, s'abaisse si le p. H. diminue, mais ces variations sont négligeables en clinique vu la constance du p. H.;

6° l'addition d'une solution de lécithine-cholestérol semble diminuer la pression osmotique des protéines.

Nous extrayons du travail de Govaerts quelques données numériques sur la composition du sérum de quelques groupes de sujets:

(Moyennes)	Az non protéiques	Protéines totales	Alb.	Glob.	Alb./glob.	Pres. osmot.	Pres. par gr.
	‰	%					
10 sujets normaux . . .	0.27	7.18	4.78	2.39	2	40	5.57
6 cardiopathies valvulaires	0.61	6.59	3.18	3.39	0.93	31	4.79
5 myocardites chimiques avec oedème . .	0.42	5.86	3.93	2.13	1.84	32.7	5.59
8 myocardites sans oedème . .	0.34	7	4.65	2.33	2.06	40	5.85
3 cas de néphrose . . .	0.30	4.37	1.76	2.60	0.67	17.5	3.80
8 gloménulo néphrites avec oedème. . .	0.50	5.10	2.41	2.72	0.93	23	4.33
6 gloménulo néphrites évoluant vers azotémie ou hypertension . . .	0.60	6.07	3.71	2.34	1.62	32.5	5.28

Dans les cas d'œdèmes, on trouve un abaissement marqué de la teneur du sérum en protéines et une diminution nette du rapport albumines/globulines, d'où pression osmotique des protéines très diminuée.

Dans les cas sans œdème la teneur du sérum en protéines est à peine inférieure à la normale, le quotient albumines/globulines n'est guère diminué; la valeur de la pression osmotique peut être abaissée mais ne descend pas au-dessous de 30 centimètres d'eau.

L'étude du sang des nombreux cas divers prouve donc bien la relation entre la pression osmotique et le quotient albumines/globulines. En général, chez les œdémateux, il y a abaissement net de la pression au-dessous de 30 cm. d'eau. Dans les cardiopathies valvulaires la pression peut être supérieure à ce chiffre, mais alors c'est la pression veineuse qui est augmentée (elle peut atteindre jusqu'à 40 centimètres) et cette pression veineuse augmentée suffit pour expliquer la formation des œdèmes car elle crée un obstacle à la réabsorption du plasma qui a transsudé des capillaires artériels vers les tissus.

Pour pénétrer plus avant dans la compréhension des œdèmes, il faudrait pouvoir saisir la cause et le mécanisme de la modification des protéines sanguines. Aussi, Nonnenbruch fait-il observer qu'il était impossible d'expliquer entièrement la formation des œdèmes avec les deux seuls faits invoqués jusqu'à présent: diminution de la pression osmotique des protéines, augmentation de la pression hydrostatique.

Paul Meyer, lui, ne considère les changements de la pression osmotique des protéines que comme la conséquence de phénomènes qui se passent à l'intérieur des tissus.

P. Abrami, Mme Bertrand et Lichtwitz estiment également qu'il n'y a pas de relation obligatoire entre l'hypoprotidémie constatée habituellement dans les néphrites hydropigènes et les œdèmes de ces néphrites.

P. Mauriac, L. Servantié et P. Brousset relatent une observation de fièvre typhoïde avec grosse albuminurie où ils ont noté l'absence d'œdème et de rétention aqueuse malgré l'existence d'un abaissement important de la sérinémie avec globulinémie sensiblement normale.

Dans ses travaux qui portent sur 275 observations, Kylin a toujours constaté une relation entre œdèmes et abaissement de la pression osmotique des protéines du sang, mais il ne croit pas que ce rapport est un rapport de cause à effet. En effet, dans plusieurs cas d'anémie aiguë par hémorragie gastrique il a vu un abaissement de la pression osmotique sans œdème; mais dans des cas d'anémie pernicieuse il y avait coexistence des deux. Dans dix autres cas de maladies inflammatoires avec exsudats il a vu un abaissement de la pression osmotique sans œdème cliniquement décelable; cependant il pouvait y avoir du préœdème. En examinant ensuite des diabétiques traités par l'insuline, il voit que la pression osmotique diminue pendant le traitement et en même temps il se produit une rétention aqueuse qui peut mener à un œdème cliniquement constatable. Mais l'abaissement de la pression était si minime dans un grand nombre de cas qu'il était pratiquement insuffisant pour expliquer la rétention d'eau. On serait donc autorisé à croire que c'est l'insuline qui augmente l'hydrophilie tissulaire et la formation de l'œdème serait donc la conséquence de l'action hormonale de l'insuline.

Enfin, dans 3 cas de néphrose il vida complètement les œdèmes en soumettant les malades à un traitement par l'extrait thyroïdien (2) ou l'urée (1), sans que pour cela la pression osmotique des protéines augmente.

Ces faits parlent donc nettement contre une formation des œdèmes uniquement par l'abaissement de la pression onkotique. Il y a donc très probablement d'autres facteurs encore qui peuvent intervenir dans la rétention de l'eau. Ces facteurs sont-ils localisés dans les tissus ou ailleurs, cela est impossible à dire dans l'état actuel de nos connaissances.

En résumé, Schade et Govaerts ont prouvé la relation étroite qui existe entre l'abaissement de la pression osmotique des protéines et la formation des œdèmes, relation qui est indiscutable et à laquelle ils font jouer un rôle essentiel. Mais d'après les travaux de Kylin, cet abaissement semble être au plus un des facteurs qui influencent la formation des œdèmes; c'est là une question bien plus complexe qu'on ne croirait à la suite des travaux de Schade et Govaerts.

Le fait que des anémies hémorragiques et des processus inflammatoires aigus ont été signalés avec abaissement de la pression onkotique prouve qu'il doit y avoir encore d'autres causes d'œdèmes. De même, le fait que des œdèmes de néphrose peuvent être vidés malgré la persistance de l'abaissement de la pression osmotique prouve que l'organisme possède encore d'autres forces qui peuvent intervenir dans la régulation du métabolisme de l'eau.

Donc l'abaissement de la pression osmotique des protéines ne semble pas être l'unique cause dans la formation des œdèmes comme on l'a cru au début, mais il ne faut pas non plus tomber dans l'erreur inverse et sous-estimer son rôle.

2° Rôle des sels minéraux.

La rétention dans l'organisme du Cl Na qui accroît l'hydratation des tissus et détermine les hydropisies, diminue la diurèse; inversement, la décharge de Cl Na par le rein produit de la polyurie.

Le mécanisme de la rétention chlorurée qui entraîne une rétention aqueuse a été très discuté. La plupart des auteurs ont admis que l'obstacle à l'éli-

mination du Cl Na était dans le rein; en effet en faveur de cette thèse on peut citer l'action de la théobromine qui abaisse le seuil d'excrétion pour le Cl Na. Cependant on a pu voir des œdèmes irréductibles, dans des néphrites, qui persistèrent malgré un seuil bas et une chlorurémie inférieure à la normale. Aussi, Achard admet-il que même dans les néphrites, la rétention du chlorure de sodium n'est pas due exclusivement à une imperméabilité du rein à cette substance, mais qu'elle dépend encore d'autres facteurs, de causes extrarénales qui agiraient au niveau des tissus; c'est ce qu'il appelle les «causes interstitielles de la rétention chlorurée».

Or, Léon Blum et ses élèves ont soutenu dans une série de travaux que le chlorure de sodium n'était hydropigène que par son ion Na et que les autres chlorures facilitaient au contraire son élimination. Ils ont souvent employé des sels de Ca et K pour lutter contre les hydropisies et leurs succès furent nombreux. Ils appellent ces sels: diurétiques interstitiels, car suivant eux ils agisent en déplaçant l'ion Na de la sérosité.

Il est certain que les autres chlorures ne se comportent pas comme le chlorure de sodium dans l'organisme, et il est certain aussi que les chlorures de Ca et K produisent la diurèse. Cependant, l'ion Na ne semble pas s'éliminer de l'organisme autrement que combiné à l'ion Cl. On ne peut donc dire que Na a été véritablement déplacé de sa liaison avec le chlore.

CHAPITRE III

ROLE DE LA THYROIDE

Dans les deux principales maladies du corps thyroïde qui sont le myxœdème et le Basedow, on observe des troubles importants du métabolisme de l'eau.

Dans le myxœdème, le sujet qui en est atteint est obèse, ses téguments sont bouffis, d'une pâleur cireuse, infiltrés par un œdème dur et résistant qui occupe principalement la face, les paupières, la région sous-mentonnière, les mains. Cet œdème est dû en partie à une infiltration interstitielle de liquide, en partie à une prolifération fibreuse et une distension de la couche adipeuse. Chez les myxœdémateux, la peau est sèche, ichtiosiforme, la sudation est pratiquement nulle; l'élimination extrarénale de l'eau est très notablement diminuée. L'oligurie chez lui est constante et la densité urinaire est faible, mais le fonctionnement rénal tout en étant ralenti reste cependant dans des limites normales.

Si on le soumet à un traitement par l'extrait thyroïdien, on constate une diminution du poids, la disparition de l'œdème, les téguments deviennent plus souples, la diurèse augmente, l'élimination rénale s'améliore.

Le Basedow se manifeste par des symptômes opposés: le Basedowien est maigre et les auteurs insistent particulièrement sur cette maigreur et la considèrent comme un signe constant et de grande importance dans son diagnostic. La peau n'est pas infiltrée et il n'y a pas d'œdème à moins d'une cause extra-

thyroïdienne (reins, cœur). La polyurie quoique modérée y est de règle; on peut l'attribuer soit à une action diurétique des produits de déchets du métabolisme azoté, soit à une action de l'hormone thyroïdienne. De même l'élimination extra-rénale est augmentée: la peau est continuellement moite, couverte de sueur. Cette transpiration peut même être si gênante par son importance que le malade vient consulter uniquement pour cela et ce n'est qu'à l'examen que l'on découvre: goître, exophtalmie, tachycardie, tremblements, etc. La diarrhée est fréquente et Baur et Löwe ont montré que les selles de l'hyperthyroïdien sont plus riches en eau que celles de l'individu normal.

ACTION DE L'EXTRAIT THYROIDIEN.

L'action diurétique de la thyroïde chez l'animal et chez l'homme fut reconnue de bonne heure par de nombreux chercheurs; parmi ceux-ci, Coronedi considère l'extrait thyroïdien comme le «diurétique physiologique».

Heinsheimer fut le premier à recommander les préparations thyroïdiennes comme médicament diurétique. Dès 1895 il écrivit: l'observation constante d'une diurèse augmentée amène à l'idée d'utiliser l'extrait thyroïdien dans d'autres cas où la diurèse est l'objectif du médecin, comme dans les œdèmes, ascites, anasarques, les exsudats séreux, les affections valvulaires et d'autres maladies s'accompagnant d'une diminution de la tension artérielle».

L'action diurétique de l'extrait thyroïdien sur des Brightiques fut reconnue en 1897 par Dielaba et Illyes, ainsi que par Allison, Lange et d'autres.

En 1912, Percy traita 35 malades néphritiques avec l'extrait thyroïdien et par des doses de 1 à 2 grammes obtint des améliorations ou même des guerisons rapides.

En 1917, Eppinger utilise l'extrait thyroïdien pour le traitement de diverses variétés d'œdèmes. Il part du contraste qui existe entre la peau des basedowiens et des myxœdémateux et il peut montrer la relation qui existe entre l'hydrophilie tissulaire et la fonction thyroïdienne, car la tendance aux œdèmes est diminuée dans l'hyperthyroïdisme alors qu'elle est augmentée dans l'hypothyroïdisme. Il croit à l'action tissulaire de l'extrait thyroïdien qui mobiliserait l'eau des tissus vers le sang.

Le premier effet observé c'est l'augmentation de la diurèse; mais le plus souvent, il se manifeste quelques jours seulement après le début du traitement. L'excrétion chlorurée et azotée augmente parallèlement. Cependant, certains auteurs ont observé un effet antidiurétique: Ainsi Alphonse Guérin vit chez un hypothyroïdien l'opothérapie aggraver les symptômes et produire une oligurie marquée; mais il attribuait ce fait à un blocage du rein par l'apport exagéré d'excréta dû à l'action thyroïdienne.

Enfin Cahn et Israël ont suivi à la Clinique médicale A de Strasbourg, deux malades, l'un rénal, l'autre cardiaque, présentant des œdèmes des membres inférieurs qui persistaient malgré tous les médicaments diurétiques habituels: régime lacté ou déchloruré, digitaline, coramine, théobromine, chlorure de calcium, digipuratum, etc. Seul l'extrait thyroïdien leur a permis de juguler l'infiltration et cela en très peu de temps.

ROLE DE L'EXTRAIT THYROIDIEN.

Son action sur les œdèmes est très variable; dans les néphrites, cardiopathies, l'extrait thyroïdien, d'après de nombreux auteurs, est moins efficace quoique appréciable cependant; il agit surtout dans les cas d'œdèmes liés à l'hypothyroïdie où son effet est net et rapide. Il faut noter d'ailleurs que suivant Mussio-Fournier, le

terrain hypothyroïdien est susceptible d'exagérer l'intensité et la durée des œdèmes d'origine néphritique ou cardiaque vraie. Dans ces cas, il semble surtout augmenter les effets des autres diurétiques par une sorte de mordançage.

Ainsi Molnar parmi 20 cas qu'il a soignés pour des œdèmes de causes diverses et chez lesquels il a observé le plus souvent (sauf quelques cas d'intolérance) des pertes de poids variant entre 2 et 13 kg., sous la seule influence de l'extrait thyroïdien, cite l'observation suivante: Femme de 50 ans chez laquelle dyspnée d'effort depuis 6 mois; œdème malléolaire depuis 3 mois; à son admission, œdème très fort des jambes, cuisses et partie inférieure de la peau de l'abdomen; légère ascite, hydrothorax; matité du cœur augmentée vers la droite, tachyarythmie; traces d'albumine, poids 120 kg. Mise au régime, digitaline et caféine pendant une semaine, mais sans résultat; puis pendant 16 jours, extrait thyroïdien qui reste également sans résultat; on revient à la digitaline et alors la diurèse augmente dans des proportions énormes, arrivant jusqu'à 7 l 800 par jour et en 12 jours perte de poids de 24 kg. Après 6 semaines, la femme a perdu 34 kg., elle n'a plus d'œdème.

Eppinger a également observé de ces cas qui sont nettement en faveur d'un mordançage.

Nous-mêmes avons observé à la Clinique Médicale A en collaboration avec notre ami Boy, le cas suivant: Madame K. âgée de 51 ans entrée au service de Boy le 19 mars 1934 pour dyspnée, œdème des jambes et albuminurie. 10 ans auparavant néphrite aiguë. A l'examen femme de constitution moyenne, asthéniée, légèrement cyanosée à la face, ayant nettement le type hypothroïdien: téguments, pâles, secs, ichtiosiformes, derme épais, infiltré, signe du sourcil positif, œdème des membres inférieurs et supérieurs et des paupières. Assourdissement des bruits du cœur. Péricardite.

Forte stase aux 2 bases pulmonaires avec petits épanchements dans les sinus costo-diaphragmatiques. Albuminurie massive 4 gr. 5 à l'Eschbach-cylindrurie, globules rouges et gaïac positif dans les urines, urée sanguine 1,25. Régime strict, Scillarène; mais la quantité d'urines n'atteint que 800 gr. par jour et tombe même plus bas encore. On donne ensuite la théobromine, puis 0 gr. 10 d'extrait thyroïdien sans plus de résultat; mais dès qu'on donne 0,20 d'extrait thyroïdien la quantité d'urines journalière monte rapidement pour atteindre 2 litres, taux auquel elle persiste pendant quelques jours pour diminuer ensuite rapidement; le même cycle se produit avec 0,30 et 0,40; lorsqu'enfin on donne 0,50, la quantité d'urines se maintient entre 2 et 3 litres jusqu'au moment où elle quitte la clinique; à ce moment ses œdèmes ont à peu près complètement disparu et elle a perdu 21 kg. Les poids successifs étaient:

20. III.	60 kg.	(Scillarène)
26. III.	64,5 kg.	ext. thyroïdien 0,10
3. IV.	62 kg.	0,20
9. IV.	58 kg.	0,30
16. IV.	56,5 kg.	0,30
23. IV.	56 kg.	0,40
5. V.	50 kg.	0,50
14. V.	43 kg.	0,50
22. V.	43,5 kg.	0,50

Enfin, Pellegrini a étudié l'action diurétique de l'hormone thyroïdienne dans les cirrhoses avec ascite: chez les sujets normaux cette action diurétique n'est pas évidente dans tous les cas. Chez les cirrhotiques moyens il y a une augmentation considérable de la diurèse pendant toute la durée du traitement, mais cette action fait défaut chez cirrhotiques très gravement atteints.

MECANISME D'ACTION

DE L'EXTRAIT THYROIDIEN.

L'action de la thyroïde est complexe. Pour l'expliquer, il y a deux théories en présence:

1° Théorie tissulaire.

2° Théorie rénale.

1° Théorie tissulaire.

Eppinger est nettement partisan d'une action sur les tissus. Selon lui, la thyroïde augmenterait la désintégration des albumines tissulaires, briserait les molécules des protéines et mettrait ainsi l'eau et le chlorure de sodium en liberté. En faveur de cette théorie on peut citer de nombreuses expériences:

Ainsi Iversen et Hansberg montrent qu'après thyroïdectomie, le chlorure de sodium est retenu en plus grande quantité dans les tissus, rétention qui coïncide avec une hypochlorurémie. L'hyperthyroïdisation mobiliserait les ions Cl et Na (Gollwitzer, Meier, Bröcker).

Le calcium ne subit pas de variation par l'hyperthyroïdisation; il diminue par la thyroïdectomie totale, mais c'est la privation de la parathyroïde qui doit intervenir comme cause efficiente (Parhon et Werner).

Suivant les évaluations de Boothby, Sandiford et Slosse, l'infiltration du myxœdème consisterait en un colloïde albumineux renfermant au minimum 120 gr. de protéines par litre, soit presque le double du sérum

du sang normal. Or, nous connaissons depuis les travaux de Govaerts et Schade l'influence des protéines sanguines sur la formation des œdèmes.

Thompsen et Alexander montrent que la teneur en protéines du liquide céphalo-rachidien est élevée dans le myxœdème et s'abaisse vers la normale par l'administration de l'extrait thyroïdien; elle est plus faible que normalement dans le Basedow et s'élève après thyroïdectomie partielle.

Marie et Parhon montrent également que chez le lapin, le chat, le chien, la teneur en eau des muscles, du foie, des reins, du cerveau augmente nettement après thyroïdectomie. Par contre, si on injecte à un cobaye 0 gr. 25 d'extrait thyroïdien, on peut constater une diminution de l'eau du tissu musculaire, une augmentation de l'eau du foie, du pancréas, de la thyroïde (Parhon, Marza, Cahane).

Eppinger injecte sous la peau du chien 500 cc. d'une solution de chlorure de sodium à 7%, chez le chien normal toute trace en a disparu après 12 heures; chez le chien thyréoprivé elle existe encore après 48 heures.

Lœb a constaté le même fait chez l'homme: l'œdème local persiste plus longtemps chez le myxœdémateux que chez le normal et moins longtemps chez l'hyperthyroïdien. Même constatation par le test d'Aldrich-Mac Clure.

On a pu invoquer encore d'autres mécanismes pour prouver cette action tissulaire: influence nerveuse. Mais Fujumaki et Hildenbrandt ont montré que la section de la mœlle cervicale n'influence en rien ni la diurèse thyroxinienne, ni l'hydrémie. De plus, l'administration de pituitrine dont l'action paraît siéger dans les tissus, inhibe la diurèse thyroxinienne (Eppinger).

2° Théorie rénale.

Mais tous les auteurs n'admettent pas les conclusions d'Eppinger: Ainsi, Van Creveld admet que l'augmentation de la diurèse est due à une action sur les reins des produits de clivage des protéines cellulaires détruites par l'augmentation du métabolisme.

Schiff et Piper admettent que l'extrait thyroïdien modifie la perméabilité rénale et abaisse le seuil des chlorures.

Entre ces deux théories, il est difficile de conclure à priori; il est d'ailleurs possible que toutes les deux aient une part de vérité.

En effet, il est admis universellement à l'heure actuelle que l'extrait thyroïdien agit sur les tissus en brisant les molécules de la matière vivante. Il met ainsi en liberté les différents corps plus simples, tels que eau, Cl Na, etc., qui en se combinant avec d'autres ont donné lieu à l'édifice classique si complexe de la matière vivante. Cette désintégration a pour effet d'augmenter les pertes de l'organisme et celui-ci pour pouvoir continuer à vivre doit absorber davantage d'aliments afin de pouvoir se maintenir en équilibre. Cet accroissement de la désassimilation et de l'assimilation entraîne une consommation plus grande d'énergie qui à son tour se traduit par l'accroissement des échanges de CO^2 et O^2 au niveau du poumon; c'est ce qu'en terme technique on appelle augmentation du métabolisme basal. Or, l'augmentation du métabolisme de base est le symptôme pathognomonique de l'hyperthyroïdie. D'autre part, nous trouvons dans l'hyperthyroïdie une augmentation de la diurèse et de la diaphorèse.

Il est donc prouvé qu'à une augmentation du métabolisme correspond une augmentation de la diurèse

car la désintégration des albumines tissulaires met en liberté de l'eau (Eppinger); Van Creveld croit que l'augmentation de la diurèse est due à une action sur les reins des produits de clivage des protéines cellulaires détruites par l'augmentation du métabolisme. Or, l'eau est un de ces produits de clivage et si son élimination est augmentée on peut admettre qu'elle est consécutive à l'hydrémie qui résulte elle-même de la libération d'eau à partir des protéines tissulaires.

Les champions des deux théories tissulaire et rénale, Eppinger et Van Creveld se trouvent donc d'accord sur ce point que c'est l'augmentation du métabolisme de base qui est responsable de l'augmentation de l'élimination aqueuse.

CHAPITRE IV

ROLE DE L'HYPOPHYSE

La polyurie est le symptôme essentiel du diabète insipide. Cette polyurie est très abondante; dans certains cas elle peut même atteindre 15 et même 20 litres par jour, et cela sans glycosurie, sans hyperglycémie, ou signe de défaillance rénale. La densité urinaire est très faible, rarement supérieure à 1005.

On l'observe dans les lésions de la post-hypophyse ou de la base du 3e ventricule (tuber cinereum). Actuellement les auteurs croient généralement à une origine tubérienne, surtout à la suite de travaux de Roussy qui a pu provoquer un diabète insipide sans toucher à la glande hypophyse. Mais l'action antidiurétique de l'hormone post-hypophysaire prouve que celle-ci joue également un rôle important dans le métabolisme de l'eau.

C'est Vassale et Sacchi, qui en 1892, ont montré pour la première fois l'action modératrice de l'hormone post-hypophysaire sur la diurèse. Mais en 1910, à la suite d'une communication de Magnus et Schäfer sur la puissante action diurétique de la post-hypophysine, Frank admet que la polyurie de 5 à 6 litres d'un diabète insipide était due à l'action excitante sur l'hypophyse d'une balle de révolver localisée dans la partie postérieure de la selle turcique à la suite d'une tentative de suicide.

Dès 1913 Van der Velden et Rouma publient les premiers succès dans le traitement du diabète insipide humain par la rétropituitrine.

Depuis les observations de diabète insipide amélioré par des injections de post-hypophysine sont devenues plus fréquentes, sans devenir pour cela abondantes. Aussi rapportons-nous un cas publié par Friedländer en 1926:

Au début du mois de mai 1926, une jeune femme de 26 ans vint consulter Friedländer. Elle se plaignait de souffrir d'une soif terrible, presque insupportable, qui l'oblige même à se lever la nuit de demi-heure en demi-heure pour boire. De plus, polyurie intense, souvent aussi elle vomissait l'eau qu'elle venait de boire. Son estomac étant continuellement rempli d'eau, elle n'avait pas d'appétit et maigrissait de plus en plus.

Le diagnostic de diabète insipide s'imposait: quantité d'urine de 14 litres par 24 heures, poids spécifique: 1001 — pas de glycosurie. B. W. négatif.

Friedländer la soumet à un traitement par le pituglandol et lui prescrit 3 fois par jour 2 pilules de pituglandol et tous les deux jours une injection intramusculaire de 1 cm. Mais par suite de l'éloignement de son lieu d'habitation et à cause d'un travail agricole intensif elle ne venait que très irrégulièrement et ne reçut en 4 semaines que 9 injections, soit une tous les 3 jours. Malgré ces conditions défavorables, le résultat fut excellent: la quantité d'urine tombe à 8 puis à 5 et à 3 litres, la nuit elle ne se lève plus qu'une ou deux fois au maximum, et enfin elle se sent bien mieux et augmente même de 4 kg., malgré son travail.

Sous l'influence d'une injection du lobe postérieur de l'hypophyse, la polyurie du diabète insipide diminue dans des proportions considérables. Cependant l'effet est seulement passager car plusieurs heures après, la diurèse repend. Le jour où l'injection a été faite, le volume des urines des 24 heures est diminué, mais si le lendemain on ne fait pas une nouvelle injection, la polyurie redevient aussi importante qu'avant. Pourtant, on a pu observer dans quelques cas rares une action plus durable. Krœmer a obtenu une rémission de 17 jours à la suite d'injections massives du premier jour. Rathery a signalé une rémission d'un mois, d'autres auteurs des guérisons définitives.

Le diabète insipide ne s'accompagne d'aucun trouble du métabolisme de l'azote: l'azotémie et l'excrétion uréique sont dans des limites normales. Par contre, le métabolisme du chlore est nettement troublé dans certains cas et ce sont surtout les auteurs allemands qui ont insisté là-dessus:

Bijlsma a montré que si on injecte à un chien de la rétropituitrine en même temps qu'on lui donne per os 50 cc. d'eau par kilogramme, il se produit par rapport aux expériences où l'on donne de l'eau mais pas d'extrait, un retard de l'élimination aqueuse et une augmentation passagère de l'élimination du sel de cuisine. Cet effet est d'autant plus prononcé que la quantité d'extrait est plus forte.

Si on fait la même expérience sur un chien qui a été rendu pauvre en sel de cuisine par l'absorption de quantités répétées d'eau, l'influence de l'extrait hypophysaire sera la même; seulement il faudra des doses plus élevées.

Un exemple intéressant de l'action de l'extrait hypophysaire sur le métabolisme de l'eau des tissus conjonctifs, est fourni par l'action des extraits hypophysaires sur les arthrites sèches. Dans un certain nombre de celles-ci, Vidal et d'autres auteurs ont signalé par le traitement hypophysaire un début de gonflement articulaire avec atténuation, et même parfois diminution des douleurs. Il semble que, dans ces conditions, en fait d'ailleurs très rarement observées, l'extrait hypophysaire ait agi sur l'hydratation des tissus en évolution de sclérose progressive.

L'action antidiurétique du lobe postérieur de l'hypophyse nous semble prouvée. Pourtant, Magnus et Schäfer, ont observé un effet diurétique chez le chien anesthésié. Mais Marcel Labbé et Violle, Molitor et Pick ont montré que cette action diurétique ne s'observe que chez l'animal anesthésié.

MECANISME DE L'OLIGURIE PAR LA RETROPITUITRINE.

De nombreuses théories ont été émises pour expliquer l'action frénatrice de l'hypophyse sur la diurèse.

1° Théorie du retard de l'absorption intestinale de l'eau.

Rees, puis Koref et Mautner constatent un retard dans l'absorption intestinale de l'eau ingérée, sous l'influence d'une injection d'hypophysine. Mais Rees lui-même reconnaît que ce retard est insuffisant pour produire l'antidiurèse.

2° Théorie rénale.

Camus et Gournay ont montré que l'énervation totale des reins par dissection, grattage de la tunique externe et alcoolisation des reins et du pédicule n'empêchait pas la polyurie d'origine tubérienne.

Janssen sectionne la moelle cervicale de lapins entre C_5 et D_2 et constate que l'action antidiurétique de l'hypophysine persiste comme avant la section. Le système nerveux central, d'après lui, ne prend donc pas part à cet effet antidiurétique qui se produit au niveau du rein lui-même, car le rein qui est le premier touché par l'hypophysine manifeste aussi le premier ses effets. De même, il sectionne le pneumogastrique, il pratique la décérébration et pourtant n'empêche pas l'action antidiurétique.

Les diurétiques à point d'attaque rénal (caféine, ergotamine) ne l'empêchent pas non plus et donc les nerfs du rein ne sont pas en cause.

Krogh et Rehberg ont pensé à une action vasoconstrictrice de la rétropituitrine sur les artères rénales, vaso-constriction qui serait la cause de l'inhibition de la diurèse; mais Schäfer et Hering ont montré par contre qu'il existe une vaso dilatation au niveau des reins.

La polyurie résulterait, d'après de nombreux auteurs, de l'hydrémie qui a été si souvent constatée dans le diabète insipide, car le rôle du rein est de régulariser la composition du sang; mais l'hydrémie est très variable, et d'autre part, elle n'est pas influencée régulièrement par l'injection d'extrait hypophysaire.

Pour Ambard et Aubertin, le diabète insipide serait dû à l'abaissement du seuil d'élimination de l'eau.

Meyer, Lichwitz et Tallquist croient qu'il y a diminution du pouvoir de concentration des reins vis-à-vis du chlorure de sodium. Pour éliminer une quantité de sel suffisante, le rein est obligé, par défaut de concentration, d'éliminer une quantité d'eau considérable. Mais Veil lui-même admet que le diabète insipide est rénal pur, seulement dans le cas de diabète avec hypochlorémie et hyperchlorurie et qu'il y a un facteur tissulaire important dans les cas de diabète avec hyperchlorémie et hypochlorurie; d'ailleurs, cette classification en deux sortes de diabète insipide, d'après le chlore, est nettement incomplète.

Dans ses expériences sur l'homme, en partie sur lui-même, Leif Poulsson a voulu examiner de plus près l'action de l'hypophysine sur les reins: de ce que l'injection d'extrait post-hypophysaire amène une diminution de la diurèse, on peut penser d'après lui que cette diminution est due:

1° à une réduction de la filtration à travers les glomérules,

2° à une augmentation de la résorption de l'eau au niveau des tubuli contorti.

Depuis que Starling et ses collaborateurs ont montré que l'inhibition de la diurèse n'est accompagnée d'aucun changement dans la circulation sanguine du rein isolé, on doit considérer la première alternative comme peu probable, et ceci est prouvé par le fait que

la quantité d'eau filtrée ne varie que dans des limites étroites et n'est pas influencée par l'hypophysine. Il y aurait donc une augmentation de la résorption d'eau au niveau des tubuli contorti. Par l'anesthésie l'activité de ces cellules est inhibée, d'où diurèse malgré les petites doses qui suffisent à l'inhiber si pas de sommeil. Mais on n'a le droit de localiser à cet endroit le point d'attaque de l'hormone post-hypophysaire que si l'on admet les expériences de Starling sur le rein isolé, et il faut savoir que beaucoup d'auteurs rejettent cette théorie.

3° Théorie hormonale.

La post-hypophyse secréterait une hormone qui par voie sanguine agirait directement sur l'épithélium rénal et serait éliminée par les urines. Carnot et Rathery ont injecté les urines de malades atteints de diabète insipide à des animaux et sept fois sur douze ils ont constaté une augmentation de la diurèse. Par contre, Marcel Labbé et Violle ont injecté du sérum de diabète insipide à des lapins et n'ont pas obtenu de polyurie. Camus et Gournay ont obtenu les mêmes résultats et il n'est donc pas prouvé que les humeurs contiennent l'élément polyurique; mais peut-être pourrait-on trouver dans les humeurs de l'homme sain un principe antipolyurique, par exemple l'hormone hypophysaire dans le liquide céphalo-rachidien. En faveur de cette théorie, il faut noter ce fait trouvé par Molitor et Pick: par injection intra-rachidienne on obtient déjà une action antidiurétique par des doses de post-hypophysine si petites qu'elles sont inactives par injection sous-cutanée.

4 Trouble du métabolisme des nucléoprotéides.

Dans leurs expériences sur le diabète insipide, Camus et Gournay constatèrent une disparition de l'acide urique et une augmentation des bases puriques dans le sang, or la caféine et la théobromine sont des bases puriques et ils pensèrent que la polyurie était

due à l'action des bases puriques fabriquées en excès et non transformées en acide urique. Mais le pouvoir diurétique des bases puriques ne permet tout de même pas de leur attribuer une polyurie de 15 à 20 litres, et Ambard et Wolf ont montré que les conditions expérimentales créées par Camus et Gournay ne correspondaient pas à la moyenne des faits observés chez l'homme.

5° **Théorie tissulaire.**

Dans le diabète insipide les tissus seraient hydrophobes, et c'est cette incapacité des tissus à fixer l'eau qui est à la base de tous les phénomènes qui se produisent dans cette maladie. La sécrétion post-hypophysaire rétablirait l'hydrophilie tissulaire. En faveur de cette théorie on peut citer les observations d'oedèmes à la suite d'injections en trop grande quantité de rétropituitrine, ainsi que les travaux suivants: Gigon évalue le poids de cuisses de grenouilles ayant reçu une injection de pituglandol 48 heures auparavant; il constate une augmentation de 80% après deux heures d'immersion dans la solution de Ringer et de Tyrode, alors que l'augmentation de poids chez les animaux témoins n'est que de 40%, ce qui prouve bien l'influence de l'extrait.

Dans le même ordre d'idées, Etienne et Girard injectent à une grenouille une ampoule d'extrait post-hypophysaire et constatent ainsi une augmentation de poids de 15 à 26%: l'animal se gonfle; la peau est tendue et au microscope les muscles sont oedématiés.

De même Biedl injecte sous la peau du sérum physiologique pur ou mélangé avec de l'extrait de lobe postérieur; dans le premier cas les tissus ne retiennent aucune trace d'eau, dans le deuxième, par contre, ils restent imbibés pendant un temps assez long.

Molitor et Pick constatent que l'antidiurèse est une action constante des extraits hypophysaires; on peut prolonger à volonté cet effet par des injections successives. L'absorption répétée de grandes quantités d'eau ne peut diminuer ou empêcher cet effet, mais amène un état que Rowntree a appelé waterpoisoning, état qui se manifeste par l'asthénie, la salivation, la dyspnée (œdème pulmonaire) et le coma. De même cet effet ne peut être gêné en quoi que ce soit par les médicaments qui augmentent la circulation rénale, tels nitrite d'amyle, nitrite de soude, papavérine qui dilatent passivement les vaisseaux sanguins en général ou ceux qui dilatent électivement les artères rénales, tels la caféine, théobromine, etc. Par contre, les diurétiques tissulaires (urée, glucose, solutions hypertoniques) empêchent l'antidiurèse provoquée par l'injection d'extrait post-hypophysaire qui favoriserait par conséquent l'imbibition des tissus.

Enfin, dans des expériences plus récentes, Molitor et Nikoloff considèrent à nouveau le point d'attaque rénal comme improbable; en effet, après extirpation d'un rein ils placent le deuxième sous la peau et y font pénétrer directement le médicament; mais l'inhibition ne fut pas plus rapide que s'ils l'avaient injecté sous la peau; de plus, ils constatèrent qu'il y avait inhibition même s'ils enlevaient les $^3/_4$ du tissu rénal ce qui est également contre le point d'attaque rénal.

Stehle montre que chez le chien normal l'urine recueillie après injection de rétropituitrine contient de grandes quantités de potassium, calcium, magnésium et phosphore, mais très peu de sodium; il y a donc décharge dans le sang des ions favorisant la diurèse et rétention de sodium qui est hydropygène. Suivant Stehle, l'action antidiurétique serait due à l'accroissement de la capacité des tissus à retenir l'eau à la suite de mutations d'électrolytes.

Il est très difficile de conclure en donnant la priorité à l'une ou à l'autre théorie; la théorie rénale paraît

très logique, cependant nous lui préférons la théorie tissulaire sans nous cacher toutefois qu'il y a encore de nombreux points à élucider; peut-être y a-t-il combinaison de l'action tissulaire et rénale.

Quoiqu'il en soit, il ne faut pas oublier que certains auteurs (Camus et Gournay) nient toute influence de la post-hypophyse sur le métabolisme de l'eau et admettent que celui-ci est régi par des conductions nerveuses à partir des centres situés dans le 3e ventricule. En effet, ils purent produire une polyurie transitoire ou permanente par une piqûre du plancher du 3e ventricule, même en évitant strictement toute lésion de l'hypophyse. Leurs expériences sur des chiens peuvent se résumer ainsi:

1° l'extirpation de l'hypophyse ne produit pas de polyurie si on évite soigneusement toute lésion de la base du cerveau;

2 la piqûre hypothalamique produit la polyurie même si l'hypophyse n'a pas été blessée (contrôlé anatomiquement);

3 la piqûre hypothalamique donne le même résultat, même si l'hypophyse a été enlevée 2 à 3 semaines auparavant.

Aussi, rejettent-ils vivement la théorie endocrinienne du diabète insipide et méprisent même «l'argument thérapeutique». Pour eux, c'est un centre nerveux localisé dans le tuber cinereum qui règle le métabolisme de l'eau.

Mais Frank discute point par point ces expériences et il se base surtout sur cet argument que l'extirpation totale de l'hypophyse a été reconnue comme impossible par presque tous les auteurs (Houssay, Hug, Bailey, Bremer); il subsiste une partie de l'hypophyse (pars tuberalis) d'autant plus grande que l'on traite la base du cerveau avec plus de précautions, et suivant Zondek

ce serait même cette partie de l'hypophyse qui produit l'effet antidiurétique; car il en a isolé une hormone «l'intermédine» qui a le même effet que la rétropituitrine.

Cependant Silbermann examina l'action de la pituitrine dans une série de cas où les conductions nerveuses étaient supprimées par des tumeurs de la moelle cervicale supérieure; dans tous ces cas l'action antidiurétique de la pituitrine était supprimée; de même cette action manquait chez un malade qui avait des adhérences méningées dans cette même région et elle réapparut quand ces adhérences avaient été enlevées. Des obstacles à la conduction nerveuse, localisés au-dessous de C_3 (Janssen) ne gênèrent pas l'action de la pituitrine, comme nous l'avons montré plus haut. Il ne peut donc y avoir de doute sur le fait que le point d'attaque de la pituitrine est localisé au-dessus de la moelle cervicale, donc au niveau de l'encéphale.

Molitor lie les jambes de lapins non anesthésiés et constate une inhibition de la diurèse qui est d'origine corticale et qui consiste en un renforcement de l'inhibition que l'écorce cérébrale exerce déjà normalement sur le centre de la diurèse.

Le même auteur, en collaboration avec Pick, étudiant l'influence de l'écorce cérébrale sur l'inhibition de la diurèse par la pituitrine, constate que l'anesthésie par la paraldéhyde supprime cette action, et cela proportionnellement à la profondeur de la narcose; de plus, l'inhibition de la diurèse par la pituitrine est 6 à 7 fois plus grande chez l'animal normal que chez le décérébré et ils en concluent que l'exclusion du cerveau supprime cette action. Ils admettent que le centre de la diurèse, comme les autres centres végétatifs est sous l'influence inhibante de l'écorce cérébrale; si l'action de celle-ci est exclue, le centre est surexcité et n'est plus influençable par l'hypophysine.

Hofmann de Cologne a pu montrer que ce sont seulement les substances ayant une action corticale (chloral, morphine, etc.), qui agissent ainsi alors que celles à action thalamique (véronal, luminal) restent sans influence.

Dans ses recherches ayant pour but de pénétrer plus avant dans le mécanisme de la régulation nerveuse du métabolisme, H. Marx suggéra à des malades hystériques le plus souvent, et plongés dans le sommeil hypnotique, qu'ils buvaient de l'eau froide et en assez grande quantité. Dans les 12 cas examinés, il constate toujours une augmentation nette de la diurèse avec diminution du poids spécifique des urines émises et une hydrémie manifeste, mesurée par l'hémoglobinimétrie. Par un traitement hypnotique il put même guérir un cas de polyurie qui avait été pendant longtemps soigné, mais en vain avec la pituitrine. C'est là une preuve nouvelle que les échanges entre sang et tissus sont réglés par l'écorce cérébrale.

En résumé nous pouvons dire que la post-hypophyse est une glande endocrine qui est influencée par des impulsions venues d'un centre localisé au diencéphale qui est lui-même sous le contrôle de l'écorce cérébrale et qui a un point d'attaque périphérique, rénal ou tissulaire, ou les 2 à la fois?

CHAPITRE V

ROLE DU FOIE

Le foie reçoit par la veine porte des aliments plus ou moins transformés et lui-même les modifie profondément par ses fonctions glycogénique, uopoïétique, etc. Il doit donc intervenir aussi dans le métabolisme de l'eau qui est le vecteur de toutes les substances et qui entre dans presque toutes les réactions chimiques.

Depuis longtemps déjà l'observation clinique a relevé l'existence d'œdèmes dans certaines maladies du foie et il y a de nombreuses observations à ce sujet de Hanot, Dieulafoy, Le Damany, Fiessinger, Eppinger. Dans beaucoup de maladies du foie spécialement dans les insuffisances hépatiques, on observe un retard plus ou moins prononcé du débit urinaire: c'est l'opsiurie décrite par Chauffard et Castaigne dès 1901; mais ils lui attribuaient une origine rénale. De même, la plupart des auteurs attribuaient pendant longtemps l'ascite et les œdèmes de la cirrhose de Laënnec à des compressions veineuses, à l'hypertension portale, à la compression de la veine cave. Mais l'opsiurie existe également en dehors de toute hypertension portale.

Adler a observé une opsiurie constante chez les ictériques indemnes d'œdèmes ainsi que de lésions cardiaques ou rénales: pendant toute la durée de leur maladie (8-10 jours dans les ictères infectieux bénins) ils n'éliminent par les urines que le quart ou la moitié de ce qu'ils absorbent (entre 1 litre et 1 litre ½ de liquides par jour). L'opsiurie diminue lorsqu'on approche de la guérison et on peut ainsi prévoir celle-ci

même lorsque cliniquement il n'y a encore aucun changement. Cette augmentation de la diurèse est même tellement importante qu'elle constitue un signe de pronostic essentiel; en effet, on ne peut affirmer la guérison d'un ictère catarrhal ou d'un ictère infectieux, surtout dans les formes prolongée ou à rechutes de Weill (Collet), avant que ne se soit produite la crise urinaire.

Enfin, on sait depuis longtemps qu'après ingestion de grandes quantités de liquide le foie augmente de volume, ce qui fait qu'on l'a considéré comme un réservoir destiné à protéger le cœur contre les à-coups de la circulation de retour. Lamson et Roca, par l'hémoglobinimétrie après injection de sérum physiologique constatèrent une hydrémie qui durait au plus 40 minutes chez l'animal normal, alors que par exclusion du foie par la fistule d'Eck elle durait plus de deux heures; et chaque fois ils purent voir une augmentation du volume du foie et un accroissement de la quantité de lymphe dans le canal thoracique.

Landau et von Pap ont examiné les variations de l'hydrémie après injection intra-veineuse d'une solution isotonique, déterminant l'hydrémie par la numération des globules rouges. Chez les gens à foie normal ils ne trouvent pas d'hydrémie ou une hydrémie qui disparaît après une heure au plus. Donc l'eau doit être résorbée quelque part et on peut admettre que cela s'est fait au niveau du foie puisque celui-ci a augmenté dans le même temps. Dans 8 cas d'ictère mécanique les résultats trouvés furent les mêmes que pour les normaux sauf une fois où l'ictère était dû à un cancer de la tête du pancréas avec nombreuses métastases hépatiques. Dans ce cas, de même que dans 15 ictères infectieux et 6 cirrhoses l'hydrémie persistait plus de deux heures et pouvait durer souvent plus de 4 heures. Dans tous ces cas il y avait atteinte certaine du parenchyme; mais lorsque celui-ci n'était pas lésé, il ne se produisit pas d'hydrémie, comme par exemple dans un cas d'ictère hémolytique.

Adler étudia la diurèse dans diverses affections hépatiques par le test de Volhard et il trouva toujours une mauvaise élimination dans les cancers du foie, dans les cirrhoses et les ictères infectieux; par contre l'élimination était normale après la guérison de l'ictère.

Nous-mêmes avons étudié la diurèse chez quelques hépatiques dans le service de Boy, à la Clinique Médicale A:

1° Madame Klein, ictère catarrhal

en période ictérique:

ingestion à		élimination à	
6 h. 00	500 cc.	7 h. 40 —	280 cc.
6 h. 30	700 cc.	8 h. 30 —	240 cc.
		9 h. 15 —	120 cc.
		donc en 3 h. 25 —	640 cc.

en crise:

ingestion à		élimination à	
6 h. 15	500 cc.	7 h. 30 —	470 cc.
6 h. 45	700 cc.	8 h. 00 —	340 cc.
		8 h. 30 —	280 cc.
		9 h. 00 —	260 cc.
		9 h. 30 —	180 cc.
		10 h. 00	70 cc.
		en 4 h. 00 —	1600 cc.

après guérison:

ingestion à		élimination à	
7 h. 00	500 cc.	8 h. 00 —	300 cc.
7 h. 30	700 cc.	8 h. 30 —	320 cc.
		9 h. 00 —	350 cc.
		9 h. 30 —	300 cc.
		10 h. 00 —	110 cc.
		10 h. 30 —	30 cc.
		en 4 h. 00 —	1410 cc.

2° Mme Mathis Jeanne, 28 ans, Ictère catarrhal

période d'état:

ingestion	élimination à	
500 cc.	8 h. 15	250 cc.
700 cc.	8 h. 45	240 cc.
	9 h. 15	235 cc.
	9 h. 45	220 cc.
	10 h. 15	100 cc.
	10 h. 45	20 cc.
	4 h. 00	1065 cc.

après guérison:

ingestion	élimination à	
500 cc.	7 h. 00	100 cc.
700 cc.	7 h. 30	310 cc.
	8 h. 00	440 cc.
	8 h. 30	430 cc.
	9 h. 00	180 cc.
	9 h. 30	70 cc.
	4 h. 00	1530 cc.

3° X, Ictère bénin

3 jours après entrée:

ingestion	élimination à	
500 cc.	7 h. 00	80 cc.
700 cc.	7 h. 30	190 cc.
	8 h. 00	360 cc.
	8 h. 30	320 cc.
	9 h. 00	50 cc.
	9 h. 30	50 cc.
	4 h. 00	1050 cc.

après guérison:

ingestion à		élimination à	
5 h. 50	500 cc.	6 h. 45 —	130 cc.
6 h. 25	700 cc.	7 h. 00 —	160 cc.
		7 h. 30 —	260 cc.
		7 h. 55 —	240 cc.
		8 h. 30 —	280 cc.
		9 h. 00 —	110 cc.
		9 h. 40 —	135 cc.
			1315 cc.

4° Mme Riehl-Roth, Ictère

ingestion à	élimination à	
500 cc.	7 h. 30 —	70 cc.
700 cc.	8 h. 00 —	150 cc.
	8 h. 30 —	60 cc.
	9 h. 00 —	60 cc.
	9 h. 30	60 cc.
	10 h. 00	50 cc.
		450 cc.

5° Mme Roth Catherine, 79 ans

Circulation collatérale très marquée à la partie inférieure de l'abdomen. Foie augmenté de volume, ventre ballonné, éthylisme avoué, Polynévrite éthylique.

ingestion à		élimination à	
6 h. 30	500 cc.	7 h. 30 —	220 cc.
7 h. 00	700 cc.	8 h. 00 —	340 cc.
		8 h. 30 —	330 cc.
		9 h. 00 —	130 cc.
		9 h. 30 —	90 cc.
		10 h. 00 —	50 cc.
			1160 cc.

6° Mme Bechlen, Cancer du foie

ingestion à		élimination à	
7 h. 30	500 cc.	10 h. 00 —	30 cc.
8 h. 00	700 cc.	12 h. 45 —	30 cc.
12 h. 00	200 cc.	14 h. 00 —	20 cc.
14 h. 00	200 cc.	15 h. 30 —	35 cc.
		16 h. 15 —	20 cc.
		en 8 h. 00 env.	135 cc.

7° X., néo secondaire du foie

	élimination à		
	7 h. 00 —	160 cc.	
	7 h. 30 —	220 cc.	
	8 h. 00 —	70 cc.	
	8 h. 30 —	80 cc.	
	9 h. 00 —	120 cc.	
	9 h. 30	20 cc.	670 cc. en 4 h.
12 h. 00		200 cc.	
15 h. 00		450 cc.	
		1320 en 9 h. 30	

Des expériences de Landau, v. Pap, d'Adler et des nôtres, il résulte que le foie joue un rôle important dans le métabolisme de l'eau, soit pour régler l'hydrémie sanguine et par là maintenir constante la composition chimique du sang, soit pour régler la diurèse; en effet on a pu constater que dans les insuffisances hépatiques le sang est plus riche en eau que normalement.

De plus, Achard, Mlle Lévy et Pam ont trouvé dans le plasma des cirrhotiques éthyliques un abaissement du Cl et une augmentation du Na et K. Le foie intervient donc dans l'équilibre minéral du sang et l'on sait toute l'importance des sels minéraux pour le métabolisme de l'eau.

De même le foie joue un grand rôle dans le métabolisme des protéines sériques et Achard, Grigault et Condounis signalent dans les cirrhoses une hypoprotéinémie avec abaissement de la pression osmotique, ce qui explique d'après Govaerts la tendance aux œdèmes dans les états préascitiques des cirrhoses.

Enfin, l'hydrophilie tissulaire est augmentée dans les maladies du foie: ainsi la boule d'œdème se résorbe beaucoup plus vite dans l'insuffisance hépatique et dans la phase préascitique des cirrhoses. Dans une expérience qui a également pour but de mettre en évidence cette hydrophilie tissulaire, Pollitzer et Stoltz injectent 2 cm. d'une solution de novasurol à des sujets normaux et à des hépatiques; chez les normaux, la perte de poids est de 500 à 600 gr., chez les hépatiques de 1000 à 3500, car chez eux il y avait accumulation d'eau.

Pour expliquer le mécanisme d'action du foie, on peut admettre deux théories qui toutes les deux ont leur part de vérité:

1° Théorie mécanique.

2° Théorie hormonale.

1° Théorie mécanique.

Dans cette théorie, le foie est considéré comme une barrière dressée en avant du cœur, comme une digue destinée à protéger le cœur contre l'afflux de trop grandes quantités de sang; ainsi en avaient conclu de leurs travaux Lamson et Roca. Dès 1901 Gilbert et Lereboullet avaient déjà insisté sur la traversée hépato-portale comme facteur intervenant dans le débit urinaire. Mais ce fut surtout l'école de Vienne avec Molitor, Pick, Mautner, qui montra que le foie est une véritable barrière dressée contre l'envahissement de la

circulation par l'eau venant du tube digestif. Ce rôle de barrière serait localisé au niveau des veines sus-hépatiques et cette conception repose sur un fait anatomique, car deux auteurs américains, Aray et Simonds, examinant les veines sus-hépatiques chez différents animaux, y ont trouvé chez les carnivores d'épaisses couches musculaires, disposées d'après Jaffé en un véritable sphincter. A la suite de ces travaux Cohnheim et Lichtheim injectent à des animaux dans la veine jugulaire une quantité de liquide 3 fois supérieure à leur masse sanguine totale: il en résulte un œdème pulmonaire mortel chez le lapin, qui est un herbivore sans sphincter sus-hépatique et chez lequel toute l'eau injectée a pénétré tout de suite dans la circulation; par contre, chez le chien qui est carnivore, on ne trouve qu'un gonflement du foie et de l'ascite.

Cette barrière est gardée par un véritable système nerveux autonome: l'excitation du parasympathique produit la fermeture du sphincter, l'excitation du sympathique produit son ouverture.

Pick a montré que l'histamine qui est une substance excitatrice du vague donne un spasme du sphincter veineux d'où diminution de l'apport d'eau au cœur, chute de la pression artérielle, mais congestion intense du foie; chez les animaux (herbivores) qui ne disposent pas du barrage hépatique on observe par l'histamine une contraction des vaisseaux splanchniques qui chasse le sang vers la grande circulation, d'où élévation de la tension artérielle. L'adrénaline chez les carnivores fait relâcher le spasme d'où reflux de lymphe vers le sang et diminution du volume du foie. Par contre, chez le lapin (herbivore), le foie augmente de volume par une injection d'adrénaline, ce qui s'explique par l'absence de barrage: il en résulte une dilatation du système veineux sus-hépatique rempli par le sang qui est chassé par la contraction des vaisseaux abdominaux.

Une expérience ingénieuse de Bær et Rössler vient confirmer ces résultats: le barrage étant fermé par l'histamine, la perfusion faite dans le sens normal de la circulation fait augmenter le volume du foie, car le barrage gêne la sortie du liquide; par contre, la perfusion faite en sens contraire ne modifie aucunement le volume du foie.

Pour Villaret, Justin Besançon et René Fauvert, le système de barrage hépato-portal joue un rôle capital dans la régulation des échanges hydriques de l'organisme; d'après eux, le système de barrage sus-hépatique aurait une importance toute particulière pour la compensation des à-coups du débit de la circulation de retour.

Pour eux, on n'a pas jusqu'ici apporté à ce mécanisme hépatique de contrôle de l'hydraulique circulatoire l'importance qu'il mérite.

Mais pour Lenaz, l'hypothèse suivant laquelle la composition si précise du sang dépendrait d'un mécanisme aussi grossier que la constriction veineuse est peu probable. Après ingestion d'un litre de liquide il n'a constaté aucune variation du nombre de globules malgré l'augmentation de la diurèse et il conclut qu'une telle régulation nécessite un mécanisme bien plus sensible. Pour lui, cette régulation serait fonction de l'équilibre entre la pression osmotique du plasma et la pression capillaire; tant que ces deux pressions ne varient pas, tout changement artificiel de la composition sanguine est immédiatement compensée; en effet, tout excès d'eau produit une chute de la pression osmotique au-dessous de la pression capillaire et sera filtré dans les espaces péricapillaires jusqu'à reproduction de l'équilibre; par contre, si le sang perd de l'eau par une diurèse augmentée par exemple, le trouble de l'équilibre (augmentation de la pression osmotique) sera compensé par le départ d'eau des tissus vers le sang. Dans ce mécanisme, le foie joue, en comparaison avec les autres tissus, un

rôle tout particulier grâce à sa structure et à sa situation, spécialement dans le cas d'absorption d'eau per os. Dans ces cas, l'eau du sang porte augmente et l'excès sera filtré dans les espaces péri-capillaires, de sorte que le sang sus-hépatique aura de nouveau la même composition que le reste. Le foie ne serait qu'un réservoir d'eau comme le tissu conjonctif, mais favorisé par sa situation.

2° Théorie hormonale.

Mais de nombreuses expériences démontrent que le foie se comporte souvent autrement que comme une simple barrière: Abrami et Wallich par exemple montrent que l'ascite n'est pas due uniquement à l'hypertension portale mais encore à l'hydrophilie tissulaire.

De même Frœlich et Zak extirpent le foie de la grenouille d'hiver et constatent un œdème qui augmente le poids de l'animal de plus du quart.

Magnus intoxique des animaux par du phosphore qui est le poison hépatique par excellence et vit apparaître des œdèmes; pourtant on ne constate pas d'œdème en clinique dans l'intoxication phosphorée, où il y a pourtant une atrophie aiguë du foie.

Cow injecte par voie sous-cutanée de l'eau en même temps qu'un extrait gastro-intestinal; il en résulte une augmentation de la diurèse, alors que la quantité d'eau injectée seule serait insuffisante pour avoir le même effet. La diurèse serait donc due à un corps thermolabile du groupe des ferments provenant du foie ou du tube digestif. Mais Hashimoto trouve que parmi tous les extraits qu'il injecte, c'est l'extrait hépatique qui est le plus actif, et cela parce qu'il contient la plus forte proportion de substances minérales; en effet, la diurèse s'obtient dans la même mesure par l'injection de ces seuls minéraux.

Le Professeur Roger injecte à des lapins un autolysat héaptique et la quantité d'urines de 200 cc. tombe à 15 ou à 20 cc. dans le même laps de temps. Perroncito abouche chez le chien la veine porte à la cave et lie l'artère hépatique et le cholédoque. Après une durée de 44 à 72 heures, il trouve à l'autopsie un épanchement péritonéal de plus de 1 litre. La veine porte dans ces cas était restée perméable et la pression était même inférieure que la normale, de sorte qu'on peut admettre que l'ascite était due à la dégénérescence massive des cellules hépatiques.

Landau et von Pap ont vu dans les cas de cirrhose qu'ils ont étudiés qu'il y avait une hydrémie qui persiste pendant 3 à 4 heures (voir plus haut); or, la cirrhose représente une maladie par excellence du parenchyme hépatique et on ne peut donc nier l'influence de la cellule hépatique, qui joue donc un grand rôle dans le métabolisme de l'eau.

L'action diurétique des extraits hépatiques constatée de nombreuses fois chez l'homme et expérimentalement chez les animaux par Glaubach et Molitor, constitue un autre argument: ces auteurs ont pu extraire une hormone diurétique du foie de bœuf; du foie de lapins, ils ont obtenu des hormones diurétiques ou antidiurétiques suivant les fragments considérés. Avec ces extraits, ils ont pu porter la diurèse journalière de 64 à 140 et de 72 à 159 cc. chez les chiens dont ils avaient enlevé les ¾ des reins; cet effet disparaissait dès qu'ils cessaient l'administration, à moins qu'il ne se soit produit l'hypertrophie compensatrice.

Mais Lampe, auparavant, n'avait pu extraire du foie que des produits antidiurétiques.

Enfin Pick, qui en collaboration avec Molitor, avait pourtant démontré le rôle du barrage du foie, croit également à l'existence d'une hormone: ils constatent la formation d'œdèmes chez la grenouille hépatectomisée et ils l'attribuent au manque des hormones hépatiques.

L'extrait hépatique augmente nettement la diurèse dans l'insuffisance hépatique. Maurice Perrin a constaté cet effet chez les cirrhotiques, les cardiaques résistant aux cardiotoniques et des brightiques dont le fonctionnement rénal n'était plus influencé, ni par le régime, ni par les diurétiques. Grâce à cette diurèse, on peut obtenir une diminution et quelquefois même une disparition des œdèmes (déficiences cardiaques, anémies pernicieuses, néphrites). Mais dans les cirrhoses l'influence n'est que passagère.

Le foie intervient donc dans le métabolisme de l'eau suivant deux mécanismes différents: par son rôle mécanique qui fait varier le calibre de ses vaisseaux, et par les hormones qui interviennent directement sur l'hydrophilie tissulaire.

Les troubles de la diurèse et l'existence d'œdèmes dans les affections hépatiques prouvent bien le rôle du foie. Mais la question est plus compliquée qu'on ne croirait au premier abord, car des travaux récents ont montré que les mêmes causes qui sclérosaient le foie pouvaient atteindre également le pancréas, la rate, le tissu réticulo-endothélial, les surrénales qui interviennent également dans le métabolisme de l'eau.

CHAPITRE VI

ROLE DU PANCRÉAS

Le pancréas dont la sécrétion interne dirige le métabolisme du glucose doit intervenir également dans le métabolisme de l'eau, de même que tous les autres organes qui ont une action métabolique quelconque. On connaît la polyurie et la polydypsie du diabète; ils en sont les principaux signes cliniques avec la polyphagie et la glycosurie. L'insuline en même temps qu'elle diminue la glycosurie diminue également la polyurie et la polydypsie. Déjà les premières observations sur l'action de l'insuline chez les diabétiques prouvent l'influence de celle-ci sur le métabolisme de l'eau: Van Norden et Isaac, dès 1923 publient des cas de diabète traités par l'insuline chez lesquels ils ont observé une rétention d'eau et formation d'œdème. Des études sur l'influence de l'insuline sur le métabolisme de l'eau et du chlorure de sodium chez des sujets diabétiques, hépatiques et normaux sous diverses influences ont prouvé que le mécanisme de cette action est très complexe, et que divers facteurs peuvent entrer en ligne de compte: S'il est vrai qu'actuellement nous sommes encore très éloignés d'une compréhension totale de toutes les relations, des recherches entreprises nous ont permis néanmoins d'approfondir un peu la question.

Des nombreuses observations et publications souvent contradictoires, on peut cependant tirer ce qui suit:

L'influence de l'insuline sur le métabolisme de l'eau et du sel varie suivant qu'on considère des indi-

vidus bien portants, des diabétiques graves ou légers avec ou sans affection du foie concomitante. Elle dépend également de l'apport en eau et en sel pendant la période antérieure au traitement, c'est-à-dire du standard en eau et sel de l'organisme; son action varie également suivant que le sujet absorbe des quantités plus grandes ou plus petites d'hydrates de carbone et d'eau; on peut observer cependant des effets tout différents dans certains cas cliniques, et dans ces cas, il s'agit probablement d'un trouble déjà antérieur de la régulation centrale du métabolisme de l'eau. Enfin, l'effet varie également suivant que le sujet a déjà reçu de l'insuline ou non et suivant la dose d'insuline.

La rétention aqueuse qui peut même aller jusqu'à la formation d'œdèmes dans les diabètes graves traités par l'insuline est nette; en général elle est d'autant plus grande que le cas était plus grave, c'est-à-dire que le trouble du métabolisme hydro-carboné et la glycosurie étaient plus grands avant le traitement; elle est importante surtout dans les cas d'acidose et dans les cas où le sujet était comateux ou précomateux; enfin, à gravité égale, la rétention augmente proportionnellement avec la dose d'insuline. Ainsi, Klein a observé chez des sujets soumis au traitement par l'insuline (100-200 unités par jour) lorsqu'ils étaient déjà dans un état précomateux, une augmentation de poids allant jusqu'à 15 kg. en 8 jours. Chez des nourrissons atteints d'une intoxication grave se manifestant par un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, de l'acidose et pertes d'eau abondantes on trouve par l'administration d'insuline, d'eau et de glucose une rétention nette d'eau tout comme chez le diabétique (Vollmer Serebrinski, Priesel-Wagner).

La rétention d'eau et l'augmentation de poids du sujet diabétique dépend de même de la teneur en chlorure de sodium des aliments que le sujet reçoit pendant les premiers temps du traitement par l'insuline.

En effet, le diabétique perd de nouveau une grande partie de son augmentation de poids si on ne donne plus que 2 à 4 gr. de Cl Na par jour alors qu'au début on en donnait 15 gr.

La perte de poids par élimination de l'eau fixée devient encore plus rapide si en même temps on diminue la dose d'insuline. Ainsi, un diabétique de Klein, sous l'influence d'une dose quotidienne de 40 à 50 unités d'insuline, avait vu en 3 semaines son poids passer de 61 à 68 kg.; à ce moment, il n'avait plus ni sucre, ni acétone dans les urines. Alors brusquement on ne donne plus que 10 unités d'insuline et 3 gr. de Cl Na au lieu de 15: aussi en l'espace de 24 heures son poids tombe à 65 kg. par augmentation de l'élimination rénale et extrarénale; le lendemain on donne de nouveau le même régime qu'avant et le patient remonte de nouveau à 67 kg.

Cependant, dans les acidoses graves, il peut y avoir rétention d'eau malgré un régime hypochloruré.

Dans une cure prolongée d'insuline, l'augmentation de poids se ralentit peu à peu et dans les cas légers, ou pour des gens non diabétiques, la courbe d'augmentation de poids est bien plus régulière que dans les cas graves; dans la 2e phase l'enrichissement en eau cède probablement le pas à l'enrichissement en substances organiques: graisses, protéines.

Dans la plupart des cas, la diurèse diminue sous l'influence de l'insuline malgré l'absorption de quantités assez importantes d'eau, mais quelquefois elle peut monter à 2-3 litres après un certain temps, lorsque l'organisme s'est suffisamment enrichi en eau. Certains auteurs ont invoqué pour expliquer ce phénomène l'augmentation de l'hydrémie, celle-ci a toujours pu être constatée dans ces cas, mais la polyurie ne le fut que rarement.

D'autres pensent à une action vagotrope de l'insuline; cette excitation du parasympathique qui aurait des effets diurétiques semble être prouvée par des expériences sur des animaux qui montrent qu'elle peut être contrebalancée par l'atropine: et en effet, par l'administration de 3 mg. d'atropine on a pu faire diminuer la quantité d'urines journalière de plus de 1 litre. Mais dans quelques rares cas, la polyurie persiste malgré l'insuline et malgré la disparition de la glycosurie, et dans ces cas on peut admettre un trouble central du métabolisme de l'eau; ainsi dans un cas de Klein: tumeur de l'hypophyse.

D'après l'action de l'insuline sur le métabolisme de l'eau chez les diabétiques graves, on peut la considérer comme ayant un effet antidiurétique, mais Collazo et Hændel, Agulawa et Balkawa ont observé l'effet inverse. Pour ces derniers, l'insuline serait diurétique à petites doses et antidiurétique à doses plus élevées. Il s'agirait donc d'une action diphasique analogue à celle que Zondek a déjà décrite pour d'autres hormones.

Cependant, Vollmer et Serebrinski, Meyer-Seckel-Kallner, ont observé une antidiurèse chez le nourrisson et l'adulte normal dans le test de Volhard par l'insuline et la reconduisent à une action centrale de l'insuline.

Dans une revue critique de toutes ces observations, on ne peut s'empêcher de penser qu'il faut faire entrer en ligne de compte différents points d'attaque pour expliquer l'action de l'insuline sur le métabolisme de l'eau et la diurèse. Il y aurait surtout à distinguer une action directe sur certains centres régulateurs du métabolisme de l'eau et une action indirecte grâce à l'influence exercée par l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone.

En réalité, une grande partie des effets de l'insuline se laissent expliquer de cette manière, au moins chez le diabétique: dans des cas graves avec forte glycosurie,

mauvaise tolérance des hydrates, polyurie et appauvrissement de l'organisme en eau, Klein trouva par l'administration de grandes quantités d'eau (1200-1500 gr.) sans insuline, une forte rétention aqueuse; si en même temps il donnait des hydrates de carbone l'eau fut promptement éliminée. S'il donnait en même temps de l'insuline, l'effet était juste contraire: de grandes quantités d'eau furent retenues au moins partiellement s'il donnait en même temps des hydrates de carbone, et cela proportionnellement à la dose d'insuline; sans hydrates de carbone, la rétention ne se produisit pas et il pût même observer un effet diurétique. Rien ne prouve autant que ces expériences l'interdépendance de l'action de l'insuline et du métabolisme des glucides sur celui de l'eau.

D'autre part, certains auteurs ont admis une rétention sèche de Cl Na dans les tissus pour expliquer la rétention aqueuse sous l'influence de l'insuline; ces auteurs ont pu constater en effet que dans des cas de diabète grave, il y avait augmentation brusque de la teneur du sang en Cl Na lorsque sous l'influence du traitement la tolérance aux hydrates de carbone augmente, sans que pour cela la nourriture ait amené une quantité plus forte de sel qui aurait donc préexisté dans l'organisme. On peut également considérer les faits suivants, comme une autre preuve indirecte: Par l'absorption de grandes quantités d'eau, il se produit généralement rétention de la plus grande partie de cette eau chez les diabétiques graves et surtout ceux en état d'acidose. Pour des raisons physico-chimiques, il est donc probable que du sel se trouvait déjà dans les tissus bien avant l'absorption de l'eau, sel qui facilite ainsi la rétention aqueuse. On ne sait encore exactement quels sont les facteurs qui rendent possible cette rétention sèche. En tous cas, lorsque la tolérance augmente, il se produit très probablement un changement de l'équilibre physico-chimique dans les tissus, et en même temps aussi des facteurs qui ont causé l'insuffisance relative des reins ainsi que la rétention sèche du Cl Na. Il se pro-

duit ainsi une variation brusque de la pression osmotique du Cl Na auparavant en rétention sèche, et, pour conserver son équilibre, il attire de l'eau dans les tissus. Cette rétention sèche du Cl Na qui a été prise en considération par Meyer-Bisch et Klein, indépendamment l'un de l'autre semble être une des causes principales de la tendance aux œdèmes dans les cas graves.

Mais il serait possible également qu'il y ait une action directe de l'insuline sur l'hydrophilie des colloïdes tissulaires, action analogue à celle que Ellinger et ses collaborateurs ont pu trouver pour certains diurétiques et pour certaines hormones, telle la thyroïde.

Enfin, on peut admettre la possibilité que l'action de l'insuline sur le métabolisme de l'eau s'explique par son influence sur des centres nerveux situés dans le mésencéphale ou dans la moelle allongée. De même le métabolisme du sel pourrait être influencé par l'insuline grâce à son action sur ces centres. La production de la concentration sanguine dans l'hypoglycémie par un mécanisme nerveux central peut être envisagée de telle sorte que par action directe de l'insuline ou bien par le lent abaissement de la glycémie produit par l'influx de l'insuline sur les centres sus-nommés et passant par le parasympathique, il se produirait un barrage dans le passage de l'eau depuis le foie dans le sang, en même temps qu'une inhibition de la glycogénolyse ou une augmentation de la glycogénoformation. En effet, des médicaments excitant le parasympathique causent une fermeture du barrage hépatique (Mautner) et favorisent l'accumulation du glycogène dans le foie (Ascher) alors que ceux imitant le sympathique ont des effets contraires. En effet, l'adrénaline est dans ce cas antagoniste de l'insuline, car elle diminue l'hypoglycémie, favorise la glycogénolyse et empêche la concentration du sang dans les états hypoglycémiques.

Pourtant il n'existe pas de preuve certaine pour cette théorie de l'action centrale de l'insuline sur le métabolisme de l'eau. Mais le fait qu'on peut observer de la polyurie dans des cas de diabète traités par de fortes doses d'insuline alors qu'au début il y avait diminution de la quantité d'urine, peut être considéré comme une preuve favorable à cette idée. Puisque cette polyurie peut disparaître par l'atropine, on peut admettre que la diurèse dépend d'une hyperexcitation du parasympathique qui est elle-même causée par l'action vago-tonisante de l'insuline. Cependant, on a déjà pu constater, bien avant l'ère de l'insuline, la persistance de la polyurie dans l'hypoglycémie malgré une augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone par le régime (W. H. Veil).

Il est donc probable que chez de tels malades il s'agit en même temps que de troubles du métabolisme produisant le diabète, d'un changement de la régulation centrale du métabolisme de l'eau et qui persisterait même lorsque le diabète est amélioré. La diminution de la diurèse qui se produit dans les premiers temps du traitement par l'insuline, serait donc due à l'augmentation de l'hydrophilie tissulaire et à une rétention aqueuse extrarénale. La polyurie qui réapparaît secondairement serait la conséquence d'un trouble antérieur de la régulation centrale du métabolisme de l'eau qui avait été caché au début par l'action de l'insuline (rétention aqueuse).

CONCLUSIONS.

1° Le métabolisme de l'eau est un phénomène très complexe. Il faut considérer non seulement les nombreux facteurs qui y interviennent, mais encore le rôle joué par l'eau elle-même suivant les trois états où elle se trouve dans l'organisme.

2° Tous les organes, tous les tissus, toutes les substances, qui se trouvent dans l'organisme jouent un rôle très important en intervenant dans:

— l'absorption (bouche, estomac, intestin, foie);

— la fixation par les tissus (hydrophilie tissulaire qui dépend de la pression osmotique des protéines et de la présence des sels minéraux);

— l'élimination (voies rénale, cutanée, pulmonaire).

3° Parmi tous les organes qui interviennent, l'influence des glandes endocrines est des plus importantes.

a) la Thyroïde joue un rôle essentiel en augmentant le métabolisme basal qui a pour premier effet d'augmenter la diurèse, soit en libérant l'eau constitutionnelle à partir des molécules tissulaires brisées, soit suivant certains auteurs, par l'action des excreta des protéines sur les reins.

b) le rôle de l'hormone post-hypophysaire a été prouvé malgré la difficulté qui consistait dans le fait que certains auteurs lui attribuaient une action diurétique et d'autres, une action anti-diurétique. De plus il résulte des expériences que nous avons citées qu'elle agit essentiellement par une augmentation de

l'hydrophilie tissulaire plutôt que par une action frénatrice sur le rein. Mais il semble que le point d'attaque de la pituitrine ne se trouve pas dans les tissus mais au niveau du système nerveux central qui, par l'intermédiaire de conductions nerveuses agirait secondairement à la périphérie.

c) De même le foie a une action sur le métabolisme de l'eau:
— action mécanique grâce au barrage sus-hépatique qui controle l'hydraulique circulatoire.
— action hormonale qui intervient directement sur l'hydrophilie tissulaire.

d) Enfin le pancréas semble agir surtout par son action sur le métabolisme des hydrates de carbone et secondairement par son influence sur le système nerveux central.

Nous avons déjà constaté l'intervention de celui-ci à propos des autres glandes endocrines (hypophyse, foie, etc...) et les études de Pick et de ses collaborateurs nous ont permis de nous faire une idée assez exacte de la localisation et de l'action de ces centres nerveux.

Vu le Doyen: **André Forster.**

Vu le Président de Thèse: **P. Merklen.**

Vu et permis d'imprimer.
Strasbourg, le 13 novembre 1934.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université:
L. Dresch.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD, LOEPER. — Du tissu lacunaire. (Comptes rendus de la Soc. de Biol., 15 mars 1902, p. 337).

ACHARD. — Les échanges d'eau dans l'organisme. (Journ. médical français, juillet 1922).

ACHARD, GRIGAUT, CODOUNIS. — Variations pathologiques de la pression osmotique des protéines et composition protéinique du sérum sanguin. (Bullet. de la Soc. de Chimie Biol., T. XII., N° 4, p. 417, avril 1930.)

ADLER. — Einfluss der Leber auf die Wasserausscheidung. (Klin. Wochenschr., Oktober 1923, p. 1981.) p. 1981).

ALDRICH, Mc CLURE. — (Journ. American Med. Ass. T. 81, 1923; T. 83, 1924).

J. AMAR. — Come l'aqua si elimina dall' organismo umano. (Difesa sociale. Oct. 1932, p. 432.)

AMBARD-AUBERTIN. — Fonctionnement rénal dans le diabète insipide. (Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris, 6 mars 1914).

L. AMBARD. — La diurèse aqueuse par ingestion d'eau. (Journal médical français. Sept. 1930, p. 309.)

L. D'ANTONA, L. CROSETTI. — Studi sul Ricambio idrico-salino nel diabete insipido. Ricerche cli niche sperimentali. (Arch. di Patol. e Clin. Med. Oct. 1929).

L. ASCHER. — Der Wasserstoffwechsel. (89. Tagung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte. Düsseldorf, 24. IX. 1926). (Klinische Wochenschrift 1926, p. 2385).

AZERAD ELIE. — Quelques données sur la pathogenie des œdèmes. Hydrophilie tissulaire. (Thèse de Paris 1927).

BAILEY. Ergebnisse der Physiologie. (Tome 20, 1922.)

BIEDL. Referat auf dem 34. Kongress f. innere Medizin, 1922.

BIJLSSMA. Der Einfluss von subkutan eingespritztem Hypophysenhinterlappenextrakt auf die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz durch die Niere. (Klin. Wochenschr. 1926, p. 1351).

L. BLUM. Recherches sur le rôle des sels alcalins dans la pathogénie des œdèmes. (Presse médicale 1920, N° 70).

L'action diurétique des sels de calcium. (Journal méd. français, juillet 1922.)

J. BRAHIC. — Sur quelques épreuves fonctionnelles rénales. (Marseille Médical, 5 mai 1933, p. 609 et 25 juin, p. 851).

F. BRUNN. — Beitrag zur Kenntnis der Wirkung von Hypophysenextrakten auf den Wasserhaushalt des Frosches. (Zeitschr. für die gesamte experiment. Mediz. Tome 25, 3. 4. 1921).

R. CAHN. — Etat actuel de nos connaissances sur le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau en physiologie et en pathologie. (Thèse Strasbourg 1926).

CAHN, ISRAEL. — (Strasbourg Médical 1930, p. 586).

CAMUS, ROUSSY. (Comptes rendus de la Soc. de Biologie 75-76, 1913 et Presse médicale 1914, p. 517).

J. CASTAIGNE. La cure de diurèse. (Journ. Méd. Français, mai 1927.)

E. COELHO. — Action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur le métabolisme de l'eau chez l'homme normal, dans le diabète insipide et la sclérose rénale. (Comptes rendus de la Soc. de Biol. T. 98, p. 469, 17 février 1928).

G. CORI, H. MAUTNER. — Der Einfluss der Lebergefässe auf den Wasserhaushalt und die haemoclasiche Krise. (Zeitschr. für die ges. exp. Med. Tome 26, N° 3-4, 1922).

J. COTTET. - Les troubles de l'élimination urinaire de l'eau. (Etude physiopathologique et chimique. 1 Vol. Masson 1933).

Réflexions sur l'épreuve dite de Volhard. (Société d'hydrologie et climatologie médicales de Paris, 6 mars 1933.)

COW. - Einige Studien über Diurese. (Arch. f. Exp. Path. und Pharm. (T. 48, 1914.)

O. DEICKE. Untersuchungen über die Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems im Wasserhaushalt. (Deutsch. Arch. für Klinische Mediz. Tome 158, n°s 3-4, 1928.)

K. DRESSEL, Z. LEITNER. Die Beziehungen der Milz zum Wasserhaushalt. (Zeitschr. f. Klin. Mediz. Tome 111, n°s 3-4.)

— Physio. du métabolisme de l'eau. (Klin. Wochenschrift, 15 juillet 1928.)

DUMAS. — Oedèmes d'origine hépatique. (Journal Med. Français, décembre 1927).

EPPINGER. Zur Patho. und Thérapie des menschlichen Oedems. (Springer, Berlin, 1917).

EPPINGER, HEINER. Zur Oedemfrage. (Wiener Klinische Wochenschrift, 1917, N° 2, p. 84, N° 3, p. 77).

EPSTEIN. — Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis; méthod for alleviation. (Américic Journal of Med. Science. Vol. 154, p. 638, 1917; vol. 163, p. 167, 1922).

— Ueber die Beeinflussung der Thyroxindiurese durch Schlafmittel. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929.)

FALTA, HOGLER. — Métabolisme de l'eau dans le myxœdème et le Basedow. (Wiener Arch. f. innere Mediz. 1927, p. 547.)

Von FARKAS. — Studien über den kolloïdosmotischen Druck des Serums. (Zeitschr. für die ges. exp. Med. Tome 53, p. 666, 1927).

FRANK. — Diabetes insipidus und Infundibularregion. (Klinische Wochenschrift 1924, p. 847).

E. FREY. — Die Wirkung von Hypophysin und Thyroïdin auf die Diurese. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. F. Exp. Path. und Pharm. Tome 110, N°s 5-6, 1926).

FRIEDLAENDER. — Diabetes insipidus und seine Behandlung mit Pituglandol. (Münchner Med. Wochenschrift, 1926, p. 2250).

FROMHERZ. — Hypophysenextrakt und Nierenfunktion. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharm. T. 112, N° 5-6, 1926).

GENAUD. — Statique et dynamique de l'eau dans l'organisme à l'état pathologique. (Thèse de Bordeaux, 1928-29).

S. GEREB, D. LASZLO. — Le rôle de la peau dans le metabolisme du sel et de l'eau. (Klinische Wochensch., 26 avril 1930, p. 110.)

GLAUBACH, MOLITOR. — Ueber Einwirkung von Leberextrakten auf die Diurese. (Gesell. der Aerzte in Wien, Juni 1929).

Die diuresefördernde Wirkung von Leberextrakten bei niereninsuffizienten Hunden. (Wiener Klin. Wochenschrift 1929, p. 1437.)

— Untersuchungen über die hormonaldiureserregende Tätigkeit der Leber. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharm. Tome 132 n° 1-2, 1928.)

GOVAERTS. — Recherches cliniques sur le rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes et de l'hypertension artérielle. (Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, mars 1924.)

— (Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique. Tome VII, 1927, p. 356.)

GUERIN Alphonse. — Action paradoxale de la médication thyroïdienne, blocage du rein. (Journal des praticiens, 19 juillet 1924, p. 470.)

GUERIN Paul. — Action diurétique de l'extrait thyroïdien dans certaines néphrites chroniques. (Thèse de Montpellier, 1927.)

HARMANN, HINGLAIS. — L'eau dans la cellule. (Liège Médical n° 11, 17 mars 1929, p. 365.)

HEYMANN. — Einige Bemerkungen zur Diuresefrage. (Münchner Med. Wochensch. 1925. p. 435.)

HILDENBRANDT. — Einfluss von Thyroxin auf die Diurese. (Klinische Wochenschrift 1922, p. 297.)

HOFMANN. — Diuresesteigerung durch Morphin und andere Schlafmittel bei Erkrankungen des Kreislaufapparates. (Zeitschr. f. Klin. Med. Tome 107, n° 5.)

H. HOLZER, O. KLEIN. — Ueber hypochlorämischen Diabetes insipidus nebst einem Beitrag zur Frage der zentralen Regulation der Wasser- und Salzdiurese. (Zeitschr. f. Klin. Med. Tome 104, n°s 3-4.)

HOUSSAY, CANELLA. — Compt. Rendus de la Société de Bio. Tome 83-1920.

HOUSSAY, RUBIO. — Compt. Rendus de la Société de Bio. Tome 88-1922.

JANSSEN. — Zur antidiuretischen Wirkung der Hypophyse. (Klin. Wochenschr. 1926, p. 1252.)

— Ueber zentrale Wasserregulation und Hypophysenantidiurese. (Naunyn Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharm. Tome 135, n°s 1-2.)

JOCKARDS. — Wasserhaushalt und retikulo-endotheliales System. (Wiener Arch. f. innere Med. Tome XI. n° 3.)

O. KLEIN. — Ueber Insulin und Wasserhaushalt. (Klin. Wochensch. 1926, p. 2364.)

— Studien über den Wasserwechsel beim Diabetes mellitus sowie über die Einwirkung des Insulins auf denselben. (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Tome 47, n°s 3-4, 1925.)

— Weitere Studien über Insulin und Wasserhaushalt bei Leberkranken. (Klin. Wochenschr. 1926, p. 121.)

L. Von KOSTYAL. - Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. (Zeitsch. für die ges. exp. Med. 1932, p. 739.)

KROGH. The anatomy and Physiology of capillaries. (Yale University Press. New Haven 1922.)

KUCHARSKI. Influence diurétique de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse. (Presse Médicale, 8 juin 1927, p. 726.)

KUNTZ, H. MOLITOR. Ueber den Einfluss von Kreislaufstörungen in der Leber auf die Diurese. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Tome 121, nos 5-6, 1927.)

E. KYLIN. Bedeutung des kolloïdosmotischen Drucks des Blutes für die Oedempathogenese. (Klinische Wochensch. 1931, p. 1034.)

M. LABBE, P. L. VIOLLE. Métabolisme de l'eau. (1 vol., Paris 1927 [Masson].)

LAMPE. - - Die Beeinflussung der Diurese durch Leberextrakte. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. für exp. Path. u. Pharm. Tome 119, nos 1-2, p. 83, 1926.)

N. LANDAU, V. PAP. Ueber den Einfluss der Leber auf den Wasserhaushalt (Klin. Wochenschr. 1923, p. 1399.)

L. LANGERON, M. PAGET, J. LEDIEU. Sur l'action des extraits thyroïdiens et hypophysaire sur la composition du sang et la diurèse. Action conjuguée de l'extrait thyroïdien et de la théobromine. (Académie de Méd., 20 juin 1923.)

— Extraits endocriniens du sang; composition du sang, diurèse et insuffisance rénale. (Presse Médic. n° 2, janvier 1934, p. 17.)

LAPORTE. Recherches sur la circulation de l'eau dans l'organisme et son élimination. (Pratique médicale française, octobre 1928.)

LEVY, FRADISS. Le diabète insipide et son traitement par la rétropituitrine. (Thèse de Paris, 1926.)

LEVY. DARROS. L'épreuve de Volhard. Ses sources françaises. Les objections. (Evian médical n° 15, juillet 1933, p. 39.)

LENAZ. Wasserstoffwechsel und Lebervenensperre. (Klin. Wochenschr. 1926, p. 410.)

I. LIGI. — Le rôle du calcium dans le métabolisme de l'eau. (Thèse de Paris, 1927.)

LOEPER. Dilution sanguine et polyurie. (Presse médic., 23 mai 1903.)

H. MARX. Psychische Beeinflussung des Wasserhaushalts. (Klinisch. Wochenschr., 1926, p. 92.)

— Untersuchungen über den Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe. Niederrheinische Gesell. f. Natur- und Heilkunde. (Klin. Wochenschr., 1926, p. 577.)

— Störungen des Wasserhaushalts bei Erkrankungen der Hypophyse. (Deutsches Arch. f. Klin. Med. Tome 158, n°s 3-4. 1928.)

André MAYER. — Essai sur la soif. (Thèse de Paris, 1901.)

W. B. MAYER, H. SECKEL, A. KALLNER. — Insulin und Wassersalz-Haushalt bei nichtdiabetischen Säuglingen und Erwachsenen. (Zeitschr. für Klin. Med., Tome 105, n°s 5-6.)

MAYER et SCHÆFFER. Imbibition des cellules vivantes par l'eau. (Académie des Sciences, 21 avril 1913, p. 1253.)

MERKLEN, WOLF, SCHNEIDER. Recherches sur le temps de résorption de la boule d'œdème provoquée intradermique. (Bulletin de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 16 juillet 1926.)

MOLITOR, PICK. — La régulation centrale du métabolisme de l'eau. (Arch. f. exp. Path. und Pharm. Tome 107, n°s 3-4, 1925.)

H. MOLITOR. Einwirkung kortikaler Erregungen auf die Wasserdiurese bei Tieren. (Münchner Med. Wochensch., 1926, p. 1292.)

H. MOLITOR, P. NIKOLOF. — Untersuchungen über den Angriffspunkt diuresebeeinflussender Mittel mit Hilfe der intrarenalen Injektion und der Nierenverkleinerung. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Tome 145, p. 331, 1929.)

H. MOLITOR, PICK. — Zur Kenntnis der Diuresehemmung durch Hypophysenpräparate. (Klin. Wochenschrift 1923, p. 2242.)

— Bedeutung der Leber für die Diurese. (Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Tome 97, p. 317, 1923.)

MOLNAR. — Traitement des œdèmes par l'opothérapie thyroïdienne. (Wien. Klin. Wochenschr., déc. 1920.)

MORHARDT. — Recherches nouvelles sur le métabolisme de l'eau. (Presse Médicale 1929, p. 1137.)

MUSSIO, FOURNIER. — Formes pseudo-néphritiques de l'hypothyroidie. (Annales de Médecine, déc. 1932.)

E. NOBEL, N. ROSENBLUTH. — Le métabolisme de l'eau dans le myxœdème infantile. (Zeitschr. f. Kinderheilkunde, Tome 39, n° 6, p. 702, 1925.)

K. OEHME. — L'importance des colloïdes pour la diurèse et la répartition de l'eau dans l'organisme. (Klin. Wochenschrift, 1923, p. 101.)

PARHON, MARZA, CAHANE. — Sur l'influence du système nerveux et des glandes endocrines sur la teneur en eau des organes et tissus. (Archives Roumaines de Pathologie expérimentale et Microbiologie, Janvier 1928.)

— Recherches sur l'action de la poudre hépatique sur la teneur en eau du sang, des muscles et de certains organes. (Comptes rendus de la Société de Biologie, 10 février 1928.)

— Sur les relations des glandes endocrines avec l'hydratation du sang, des muscles et de certaines glandes endo- et exocrines. (Comptes rendus de la Société de Biologie, 31 janvier 1930.)

PARHON, CAHANE. — Sur la teneur en calcium et en eau du muscle cardiaque des animaux hyperthyroïdisés. (Comptes rendus de la Société de Biologie, 13 mars 1931.)

PASTEUR-VALLERY-RADOT et DELAFONTAINE P. — Les épreuves d'élimination de l'eau dans l'insuffisance rénale. (Rapports présentés au Congrès de l'insuffisance rénale à Evian, 1933, 1 vol., Masson.)

PELLEGRINI. — Action diurétique de l'hormone thyroïdienne dans les cirrhoses. (Terapia, août 1933.)

PERCY. — Thyroid extracts in néphritis. A preliminary Statement of a new and effective method of treatment. (Journal of the Américc. Méd. Ass., nov. 1912, p. 1708.)

J. P. PETERS. — Salt and water metabolisme in nephritis. (Medecine, déc. 1932, p. 435.)

PICK, WAGNER. — (Wiener Med. Wochensch. 1923, p. 78.)

PICK. — Zur Diuresefrage. (Münchner Med. Wochensch. 1923, p. 613.)

— Wasser und Mineralstoffwechsel in ihren Beziehungen zu Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. (Münchner Med. Wochensch. 1926, p. 2000.)

PICK, WAGNER. — Action hormonale du foie sur la diurèse. (Wiener Med. Wochensch. 7 avril 1933.)

LEIF, T. POULLSSON. — Ueber Hypophysenhinterlappen und Wasserausscheidung. (Klin. Wochensch. 1930, p. 1245.)

F. RATHERY, M. DEROT. — Les maladies médicales des reins en 1933. (Paris Méd., 21 octobre 1933, p. 283.)

RUSZNYAK. — Untersuchungen über die Entstehung der Oedeme bei Nierenkranken. (Zeitschr. für d. ges. exp. Med. Tome 41, n°s 4-6, 1924.)

SCHADE, CLAUSSEN. — Der onkotische Druck des Blutplasma und die Entstehung der renal bedingten Oedeme. (Zeitschr. f. klin. Med. Tome 100, p. 363, 1924.)

SCHÆFER, MAGNUS. — (Journal of Physiol., 1901.)

H. SECKEL. — Thymusextrakt und Wassersalzhaushalt im frühen Säuglingsalter. (Zeitschr. f. Kinderheilkunde, Tome 44, n°* 5-6.)

SILBERMANN. — Wirkungsmechanismus der Diuresehemmung durch Pituitrin. (Jb. Psych., Tome 49, 1933.)

SORENSEN. — (Comptes rendus des travaux du laborat. de Carlsberg, volume 12, 1917.)

V. d. VELDEN. — (Berl. Klin. Wochensch. 1913, p. 2083.)

L. VILLA. — Ricambio idricosalino. Fisiopotologia e clinica. (Milano-Francesco Vallardi, édit. 1932.)

M. VILLARET, H. BERNARD. — Troubles du métabolisme de l'eau chez les hépatiques. (Progrès Médical, 12 nov. 1927, p. 1765.)

M. VILLARET, L. JUSTIN, BESANCON et R. FAUVERET. Le rôle mécanique du foie dans le transit et la répartition de l'eau dans l'organisme. (Rapport au Congrès de l'insuffisance rénale, Evian 1933.)

P. L. VIOLLE. — Facteurs d'hydratation de l'organisme et rôle du foie. (Presse méd., 19 avril 1930, p. 539.)

VOIGT. — De l'influence de l'hypophyse sur la fonction rénale. (Deutsche Med. Wochensch. 1933. p. 1693.)

H. VOLLMER. — Ueber den Zusammenhang zwischen Stoffwechselintensität und Diurese. (Klin. Wochenschrift 1923, n° 3.)

WEIL, LANDSBERG. — Wirkungsweise des Schilddrüsenhormons. (Bioch. Zeitschr. 1929, Tome 207, p. 1886, Tome 211, p. 194.)

M. WOLF. — Action biologique de l'ion calcium. Les applications thérapeutiques. (Thèse de Strasbourg 1923.)